

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N° 219

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

DEBRAS Bernard, Emile, René

Né le 1^{er} mars 1943 à La Couture Boussey

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Présentée et soutenue publiquement le mars 1970

LA PERFUSION INTRA-VEINEUSE DE MANNITOL A 10 % CHEZ LES SUJETS NORMAUX
APPLICATION THERAPEUTIQUE AUX INSUFFISANTS RENaux AIGUS

EXPERIENCE D'UN SERVICE DE NEPHROLOGIE CLINIQUE

Président : Monsieur M. DEROT, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

DEBRAS Bernard, Emile, René

Né le 1^{er} mars 1943 à La Couture Boussey

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

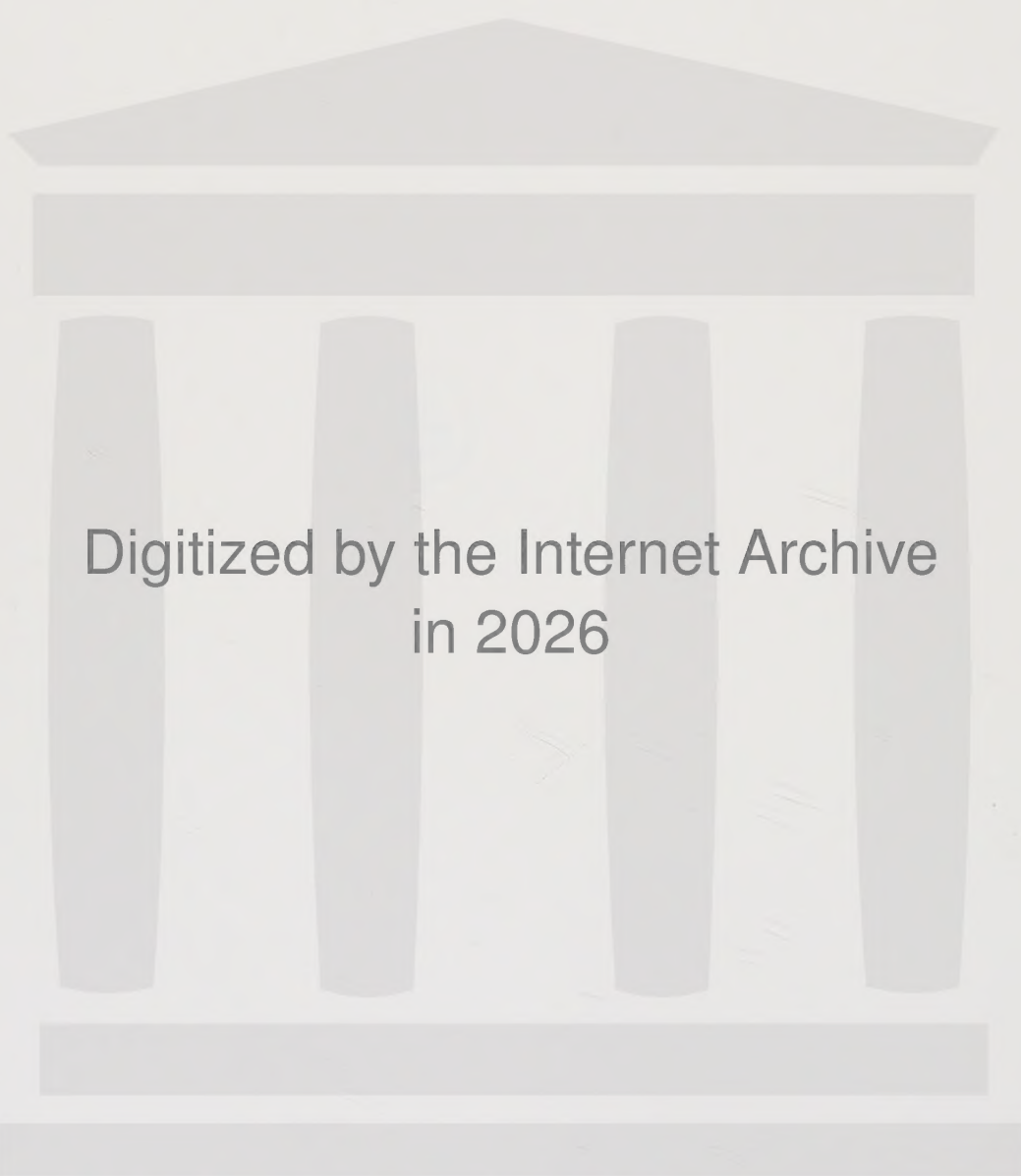
Présentée et soutenue publiquement le mars 1970

LA PERFUSION INTRA-VEINEUSE DE MANNITOL A 10 % CHEZ LES SUJETS NORMAUX
APPLICATION THERAPEUTIQUE AUX INSUFFISANTS RENaux AIGUS

EXPERIENCE D'UN SERVICE DE NEPHROLOGIE CLINIQUE

Président : Monsieur M. DEROT, Professeur





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550210_0006

Debras Bernard 8691L-29. 1.70

LA PERFUSION INTRA-VEINEUSE

DE MANNITOL A 10 %.

CHEZ LES SUJETS NORMAUX

APPLICATION THERAPEUTIQUE AUX INSUFFISANTS

RENAUX AIGUS.

Le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

EXPERIENCE D'UN SERVICE.

DE

NEPHROLOGIE CLINIQUE.



VU

PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

Mallet.

Signature du Président

P. Debr

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quènu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET
1 ^{er} ASSESSEUR	} Daniel BARGETON
2 ^e ASSESSEUR	

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie.	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LœPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)

		MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
à titre personnel		BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)		PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
à titre personnel		LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)		ANDRÉ (R.)
— — —		BOUSSER (J.)
— — —		DREYFUS (B.)
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
	—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)		RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.) *
à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
à titre personnel		RICHET (G.)
— —		GROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISAUD (H.)
à titre personnel		LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laennec).	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon.	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu.	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière.	SICARD (A.)
	Tenon.	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (O.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL (P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)

Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.	}	M. le Docteur HAHN (A.)
---	---	-------------------------

Conservateurs.	{	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
----------------	---	---

Bibliothécaires	{	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)
-----------------	---	---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A quelques jours de notre mariage, c'est bien à toi, Christiane, que reviendrait un hommage si notre intimité et ta discrétion ne permettaient de dire quel heureux souvenir nous retiendrons d'une tâche à laquelle tu as participé.

A vous mes chers parents,
au risque de choquer votre modestie, c'est en
fils reconnaissant et affectueux que je dédie
une réalisation modeste quand vous en avez fait
de si grandes. La difficulté s'est toujours heur-
tée à votre courage, l'égoïsme et la pauvreté à
votre abnégation. Qu'il me soit donné de suivre
l'exemple d'un père aussi droit et généreux,
d'une mère aussi exceptionnelle.

A mes frères et soeurs,
en toute simplicité au nom de l'affection
profonde et inaltérable qui nous unit.

A Monsieur et Madame JOUSSET
sous le toit desquels j'ai connu des études paisibles. Qu'ils trouvent ici la marque de mon respect et de mon admiration pour le merveilleux couple qu'ils forment.

Leur témoigner ma reconnaissance serait les offenser quand une affection quasi filiale me lie à eux.

A ma future famille.

A tous les Miens.

A mes fidèles amis Maurice , Hervé et Michel.

A tous mes amis.

A tous ceux dont j'ai la sympathie.

A Monsieur le Docteur M. DEROT,
Professeur de la Clinique Médico-Sociale du Diabète
et des Maladies Métaboliques,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier de la Santé Publique,

qui m'a fait l'honneur de présider cette
thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance
de mon profond respect et de ma reconnaissance pour
l'enseignement que j'ai reçu dans son service et l'
atmosphère sympathique que j'y ai connue.

A mes juges avec mon
profond respect.

Au Docteur R. ASSAN,
Assistant des Hôpitaux de Paris,

avec ma respectueuse
amitié pour ses conseils et son aide pen-
dant ce travail au cours duquel il me guida
avec l'objectivité et la rigueur d'un maî-
tre, la délicatesse et la générosité d'un
ami.

A Monsieur P. FABIANI,
Professeur Agrégé, Pharmacien Chef de l'Hôtel-Dieu

A Monsieur DAUCHY,
Pharmacien, Assistant de Biologie des Hôpitaux de
Paris,

Et à tous les membres de
leur équipe, en particulier à Mademoiselle FLEUR,
interne au Laboratoire de Biochimie de l'Hôtel-
Dieu qui assura la réalisation des dosages portant
sur le mannitol, pour sa sympathique et sincère
collaboration.

Au Docteur G. TCHOBROUTSKY,
Maître de Conférences Agrégé à la Faculté de
Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux,

dont la clairvoyance nous
aida dans l'élaboration de ce travail, dont l'
enseignement vivant a marqué mon passage à l'
Hôtel-Dieu.

Aux Docteurs A. KOPF et
A. CASTEL qui nous apportèrent leur concours
amical.

A tout le personnel du
service de Monsieur le Professeur DEROT pour
son concours technique et en souvenir de mon
attachement.

A mes maîtres d'Externat,

- Monsieur le Docteur CACHIN
- Monsieur le Professeur MATHEY
- Monsieur le Professeur EDELMANN
- Monsieur le Professeur KREIS
- Monsieur le Professeur DEROT
- Monsieur le Professeur LIEVRE
- Monsieur le Docteur HERRAULT
- Monsieur le Professeur ROBLY

A Monsieur le Professeur
HUGUENARD, dans le service duquel j'ai pu pro-
longer mes fonctions hospitalières avec des
responsabilités plus étendues.

En reconnaissance de leur
enseignement et de mon respect.

Au Docteur Jean AUVERT,
en témoignage de mon admiration et de ma respectueuse amitié.

Au Docteur René TOSTIVINT
qui m'accueillit et me guida avec l'amitié d'un père lors de mes premiers contacts avec la chirurgie.

Aux Docteurs Michel JOUSSET
et Jean MOULIN dont l'aide et les conseils lucides m'ont souvent aidé, avec toute ma reconnaissance.

Enfin, à l'être maintenant
inséparable de ma vie, Le Malade, qui m'a fait
connaître l'humilité dans ce monde si souvent
mû par l'orgueil effrené et l'égoïsme sans ver-
gogne.

P L A N

LA PERFUSION INTRA-VEINEUSE DE MANNITOL A 10 % CHEZ LES SUJETS NORMAUX.

- I. - INTRODUCTION
- II. - Rappel de notions acquises sur les effets du Mannitol à 10 % en perfusion intra-veineuse.
- III. - Effets d'une perfusion de Mannitol à 10 % chez 10 sujets normaux.
 - Matériel et méthodes
 - Recrutement
 - Administration du Mannitol
 - Mesures
 - Portant sur le sang
 - Portant sur les urines (par tranches de 6 heures).
 - Le dosage du Mannitol
 - Résultats
 - 1. Le métabolisme du Mannitol
 - 2. Conséquences sur l'eau et les électrolytes urinaires

-:-:-:-:-

EXPERIENCE CLINIQUE DU MANNITOL HYPERTONIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L' INSUFFISANCE RENALE AIGUE PAR TUBULOPATHIE (ANALYSE DE 96 CAS)

- I. - Matériel et Méthodes
 - 1. Recrutement
 - 2. Administration du Mannitol
 - technique
 - choix des sujets

.../...

3. Insertion dans l'ensemble du traitement et de la surveillance

II. Résultats :

1. Sur la diurèse
2. Sur les Ionuries : comparaison avec les sujets normaux.
3. Sur la natrémie
4. Les facteurs de prévention de l'anurie.
 - Contexte étiologique
 - Nécessité d'un déchoquage correct
 - Le temps perdu entre début des troubles et mise en place de la perfusion
 - L'état biologique à l'entrée.
5. Le problème de la prévention de l'insuffisance rénale aiguë elle-même.
6. Le Mannitol a-t-il permis une économie sur les épurations extra-rénales.
7. Erreurs à éviter dans le maniement du Mannitol
8. Observations d'association Mannitol hypertonique à 10 % et Furosémide.

III. - Conclusion

-:-:-:-:-

CONCLUSION GENERALE

-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-

LA PERFUSION INTRA - VEINEUSE DE
MANNITOL A 10 %
CHEZ LES SUJETS NORMAUX

APPLICATION THERAPEUTIQUE AUX INSUFFISANTS RENaux AIGUS.

EXPERIENCE D'UN SERVICE
DE
NEPHROLOGIE CLINIQUE

LA PERFUSION INTRA-VEINEUSE DE MANNITOL A 10 % CHEZ LES SUJETS NORMAUX

I. - INTRODUCTION

Hexa-alcool dérivé du mannose, le mannitol a une action diurétique liée à son devenir métabolique très spécial dans l'organisme.

En effet, après administration intra-veineuse il est filtré par le glomérule du rein mais non réabsorbé et sa présence dans la lumière intra-tubulaire entraîne une diurèse osmotique.

Le présent travail collige l'expérience d'un service de réanimation qui utilise le mannitol hypertonique chez des sujets en anurie ou imminence d'anurie d'étiologies très diverses.

Il a paru intéressant de rapporter ses effets en pathologie à ses effets sur un groupe d'humains à fonction rénale normale en étudiant les variations de la diurèse et des électrolytes sanguins et urinaires lors d'une perfusion de 500 ml de mannitol à 10 % en six heures. Ces données cliniques et expérimentales débouchent sur des réflexions plus générales concernant l'utilisation du mannitol hypertonique en tant que diurétique.

II. - RAPPEL DE NOTIONS ACQUISES SUR LES EFFETS DU MANNITOL A 10 % EN PERFUSION INTRA-VEINEUSE.

1.) Après perfusion intra-veineuse de 500 ml de mannitol à 10 %, la première modification est une inflation volémique avec augmentation de l'osmolarité extra-cellulaire : celle-ci a pour effet un appel d'eau du milieu intra-cellulaire vers le milieu extra-cellulaire.

2.) Ultérieurement le mannitol est filtré par le glomérule du rein et non réabsorbé par le tubule. Sa présence dans la lumière intra-tubulaire conditionne donc l'augmentation de la diurèse.

La diurèse osmotique qu'il entraîne est caractérisée par une augmentation de la clearance osmolaire (C_{osm}) : ceci en raison de l'augmentation du débit de substance osmotiquement active ainsi éliminée dans les urines. Cette quantité est égale au produit de l'osmolarité urinaire V_{osm} par la valeur de la diurèse V et permet de calculer la clearance osmolaire

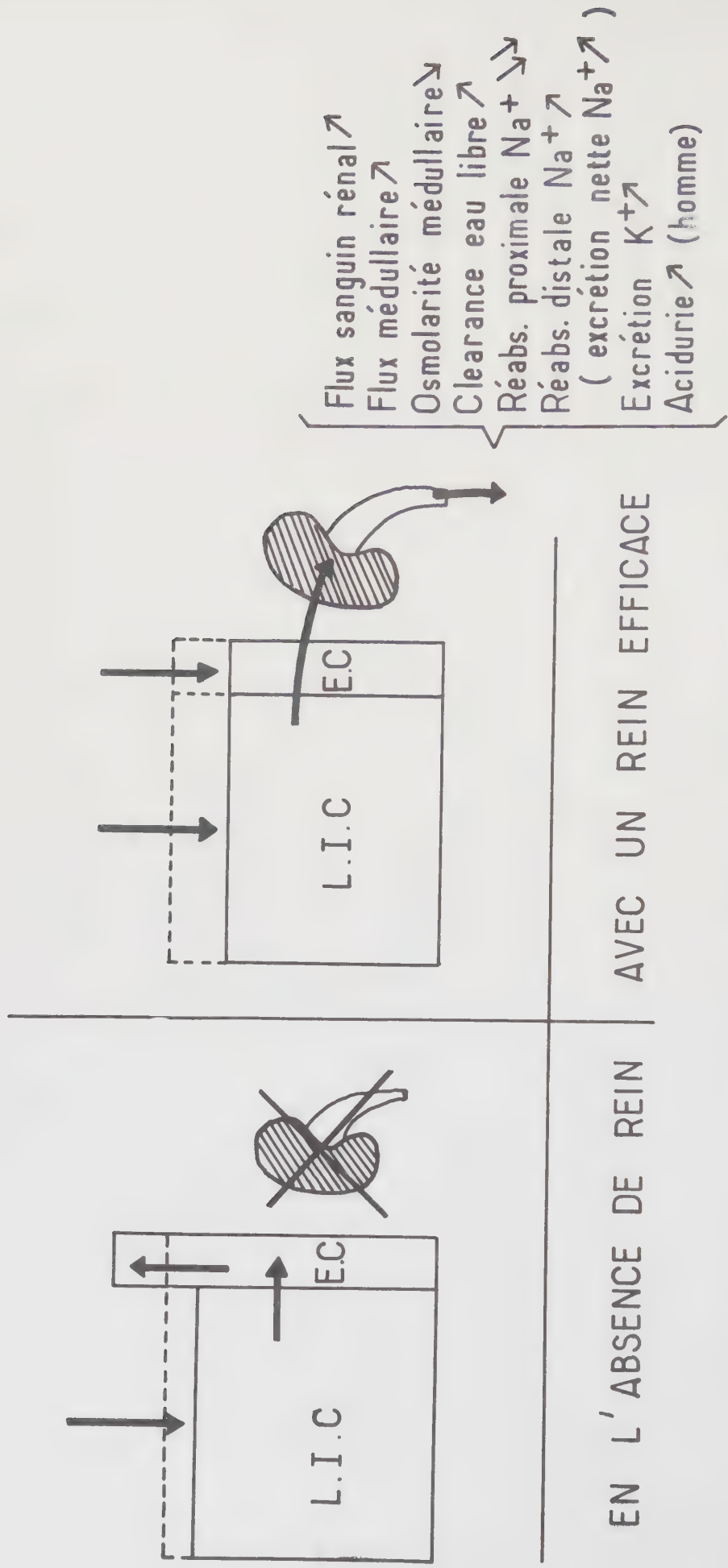
$$C_{osm} = \frac{V_{osm} \cdot V}{P_{osm}}$$

où P_{osm} est l'osmolarité plasmatique. Cette augmentation de la clearance osmolaire s'accompagne de modifications du pouvoir de concentration du rein, de l'excrétion des électrolytes, de la fraction de filtration et du flux sanguin rénal dont la liaison avec l'augmentation du débit osmolaire n'est pas évidente.

En résumé, l'augmentation de la diurèse (qui dépend de la présence de mannitol dans la lumière tubulaire, donc de sa filtration) s'accompagne :

- d'une augmentation du flux sanguin plasmatique rénal (sans modification de la filtration glomérulaire) qui paraît liée à une diminution des résistances circulatoires intra-rénales, démontrée chez l'animal.
- d'une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium, de potassium, et, tout au moins chez l'homme, d'ions hydrogène.

.../...



EFFETS SCHEMATIQUES D'UNE PERFUSION
DE MANNITOL HYPERTONIQUE

- et d'une diminution du pouvoir de concentration des urines (accroissement de l'eau libre).

3.) Des modifications complexes de l'équilibre hormonal (système rénine-angiotensine et A.D.H.) consécutives à l'expansion volémique initiale, à l'augmentation de l'osmolarité de l'urine dans le tube contourné distal, à la spoliation hydrósodée ultérieure, interviennent vraisemblablement pendant et après la perfusion.

4.) Les effets sur l'organisme de la perfusion intra-veineuse de mannitol dépendent de l'effecteur rénal : deux situations extrêmes sont schématisées sur la figure 1 :

- en l'absence d'effecteur rénal (anurie confirmée) la seule conséquence de la perfusion de mannitol intra-veineuse est une expansion hypertonique du secteur extra-cellulaire avec deshydratation intra-cellulaire.

- en présence d'un rein fonctionnellement intact, la diurèse osmotique conduit à une deshydratation globale.

III. - EFFETS D'UNE PERFUSION DE MANNITOL A 10 % CHEZ 10 SUJETS NORMAUX.

MATERIEL ET METHODES

Recrutement :

10 sujets hospitalisés pour affections bénignes et guéries, de fonction rénale jugée normale (azotémie, clearance de la créatinine), indemnes de protéinurie, d'âge s'échelonnant entre 16 ans et 50 ans (moyenne d'âge : 29 ans), de sexe féminin.

Elles reçoivent les jours précédents une alimentation et un apport hydrique et sodé normaux. Un contrôle de l'azotémie, des électrolytes sanguins et des éliminations électrolytiques en conditions basales, a été pratiqué la veille de l'épreuve.

Administration du Mannitol :

500 ml d'une solution aqueuse de mannitol à 10 % (50 g) ont été administrés par voie veineuse en 6 heures, chez le sujet à jeûn, à débit constant (28 gouttes par minute environ).

Les urines ont été recueillies en totalité au moyen d'une sonde à demeure, par fractions de 6 heures pendant 24 heures (à partir du début de la perfusion) (fig. 2). Les sujets gardés à jeûn avant et pendant la durée de la perfusion, ont bu et se sont alimentés dès la fin de celle-ci.

♀ DAI... M. , 50 ans, (Loup. 4/7/1969 → 17/7/1969 - MG 17243

veille de l'épreuve.

Jour de l'épreuve.

UREE 0,25 g/l
 GLYCEMIE 0,90 "
 PROTIDES hemolyse
 HEMATOCRITE 42 %
 RA 14,5 meq/l
 CE 118 "
 Na⁺ 156 "
 K⁺ 9 "
 C.C. 0 "

0,25
1,25
69
41
175
108
142
9
0

0,20
0,85
69
41
16,5
108
145
6,5
0

0,25
0,90
67
40
21
105
142
1,1
0

500 mL de M. à 10%
 = 50 g.

MANNI-
TOLEMIÉ
g/l.

0,435

0,465

7,710

2,070

0,645

0,300

0,120

0,120

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Y

Ten H.

MANNITOLURIE
g/6 h.

26,100

12,250

1,835

0,510.

DIURESE
mL/6 h.

UREE :
 CP⁻ : 80 meq/l
 Na⁺ : 74 meq.
 K⁺ : 14 meq.
 Glyc. : g.
 Alb. : g

600

400

150

300

4
90
106
26
0
0

6,5
50
36
10
0
0

13
85
38
70
0
0

10,5
50
36
32
0
0

TABEAU I

MESURES

Portant sur le sang :

- Mannitol
- Glycémie (méthode de Hoffman adaptée pour Technicon)
- Hématocrite
- Na^+ . K^+ . (photomètre à flamme)
- Protidémie (Biuret)
- Azotémie (hypobromite)
- Corps Cétoniques
- $\text{CO}_3 \text{H}^-$ (Manomètre de Van Slyke)
- Cl^- (titrimétrie).

Portant sur les urines (par tranches de 6 heures)

- Volume
- Urée (hypobromite)
- Mannitol
- Cl^- , Na^+ , K^+
- Glycosurie
- Protéinurie

* Les dosages ont été effectués dans le laboratoire de Biochimie - Professeur FABIANI (Hôtel-Dieu).

.../...

LE DOSAGE DU MANNITOL

I. Principe

Le sang fluoré est déféqué par l'oxyde de Cadmium naissant. Le mannitol en solution dans le filtrat est oxydé à froid par l'acide périodique. On arrête l'oxydation par le chlorure stanneux. Le méthanal résultant de la réaction est titré par l'acide chromotropique en milieu sulfurique.

Il se développe une coloration pourpre dont l'intensité est lue au photomètre avec un écran vert ou à l'appareil de Beckmann avec une longueur d'onde de 576 mμ et une largeur de fente de 0,08.

II. Réactifs

Solution de sulfate de cadmium

$\text{SO}_4\text{Cd } 8 \text{ OH}_2$	34,7 g
$\text{SO}_4 \text{ H}_2 \text{ N/1}$	170 ml
Eau	q.s.p. 1000 ml

Solution normale de soude

Solution d'acide périodique

Périodate de potassium	4 g
$\text{SO}_4 \text{ H}_2$ à 16 p. 100	q.s.p. 1000 ml

Solution de chlorure stanneux

$\text{Cl}_2\text{Sn } 2 \text{ OH}_2$	23,5 g
Cl H concentré	50 ml

Faire dissoudre et ajouter :

Eau distillée q.s.p. 1000 ml

Cette solution est utilisable pendant 10 jours.

Réactif chromotropique

On prépare séparément :

- a) Sol. d'acide chromotropique à 5 p. 100 dans l'eau distillée. (à préparer extemporanément)
- b) Sol. d'acide sulfurique à 96,9 p. 100

On mélange au moment du besoin :

Sol. a) : 4 ml

Sol. b) : q.s.p. 100 ml

Solution étalon de mannitol

Préparer une solution de mannitol à 0,100 g par litre.

II. Technique

Défécation du plasma

Préparer des verres à pied dans lesquels on versera successivement :

	Blanc	Dosage
Eau distillée	10 ml	10 ml
Plasma O	1	-
Plasma	-	1
Sol. de SO ₄ Cd	3	3
Na OH N	1	1
(goutte à goutte en agitant)		

Remarque : en opérant de cette façon, le sang aura été dilué au quinzième.

Dilution des urines

Il est nécessaire de diluer les urines pour se trouver dans les

.../...

On ajoute dans chaque tube :

0,5 ml de sol. d'acide périodique

On agite, on attend dix minutes.

On ajoute ensuite :

0,5 ml de sol. de chlorure stanneux, on agite.

5 ml de solution sulfurique d'acide chromotropique, on agite.

On place les tubes bouchés convenablement pendant 30 minutes dans un bain marie-bouillant.

On refroidit sous un courant d'eau, on complète à 25 ml avec de l'eau distillée. On lit l'intensité de la coloration après une attente de 30 minutes environ.

Courbe d'étalonnage

Sur une feuille de papier millimétré, on porte en abscisse la quantité de mannitol exprimée en gammas contenue dans l'échantillon à analyser.

On porte en ordonnée les chiffres lus sur le tambour du photomètre.

On obtient une droite, on calcule la pente.

RESULTATS

1. Le métabolisme du Mannitol : (fig. 2) ..

A) Comme on pourra le constater à l'examen de la figure 2, il apparaît nettement 3 faits :

a) une partie du mannitol perfusé n'est pas retrouvée dans les urines, puisque la quantité moyenne recueillie est d'une trentai-

.../...

ne de grammes environ, soit 60 % de la masse perfusée. Or la technique de dosage a été suffisamment vérifiée pour qu'on lui attribue une erreur de 2 à 4 % environ et il s'avère que les flacons de mannitol fournis par le commerce contiennent bien 50 g de soluté (49 g à 51 g avec la technique utilisée).

b) l'essentiel du mannitol perfusé apparaît dans les urines en 12 à 18 h.

c) il y a un pic de mannitolémie à la 6e heure et, à la 24e heure, il a pratiquement disparu du plasma.

B) Une légère hypoglycémie (fig. 3) est constatée à la 6e heure : l'existence d'une légère élévation de la glycémie au cours des perfusions conduit à se demander si une partie du mannitol perfusé et non retrouvé dans les urines, n'a pas concouru à la formation de glucose. Une diminution de la natrémie apparaît pendant la perfusion et paraît pouvoir s'interpréter comme le témoin d'une hémodilution.

Une diminution de la protidémie s'accuse également mais elle est retardée par rapport à celle de la natrémie et ne peut avoir la même signification d'une hémodilution chez des sujets urinant normalement.

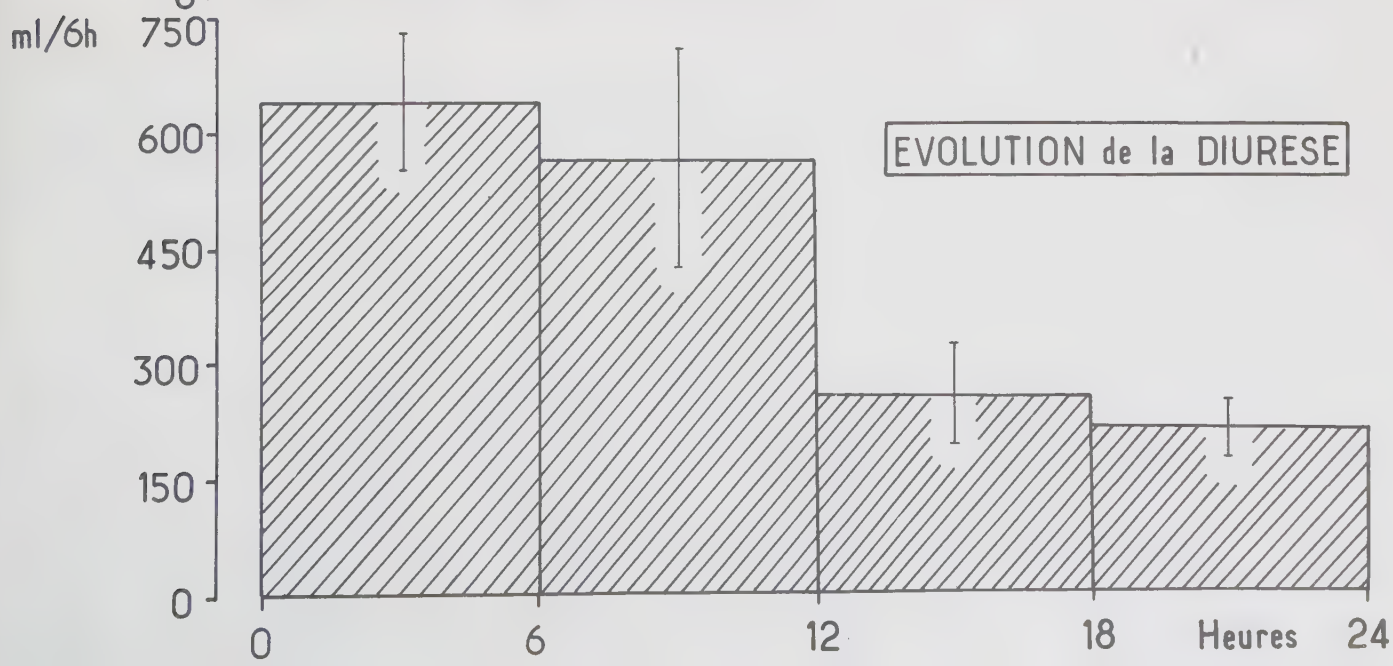
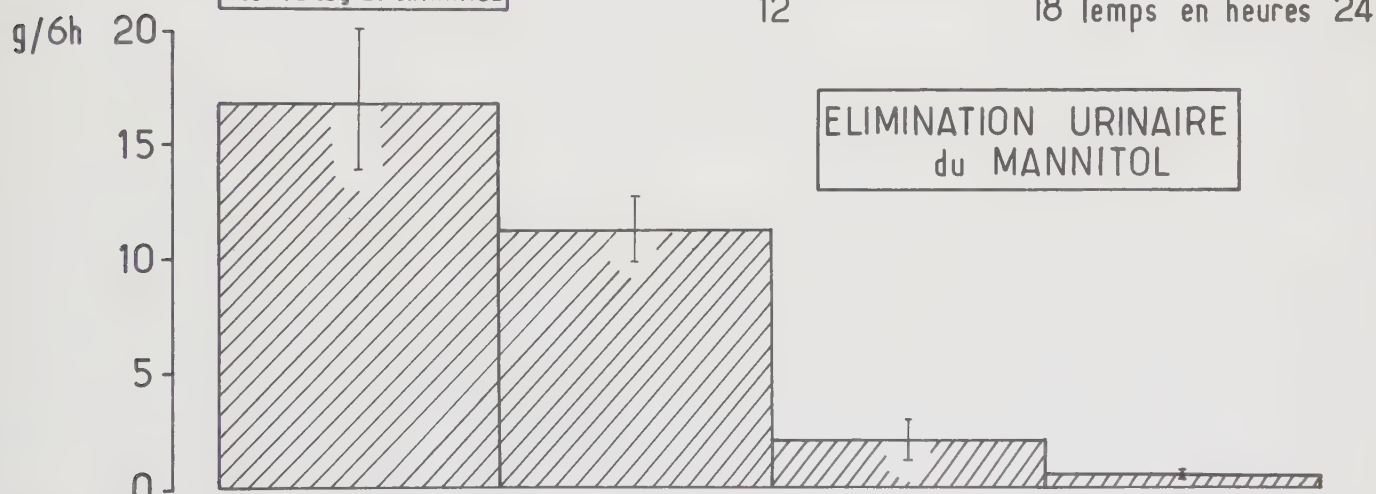
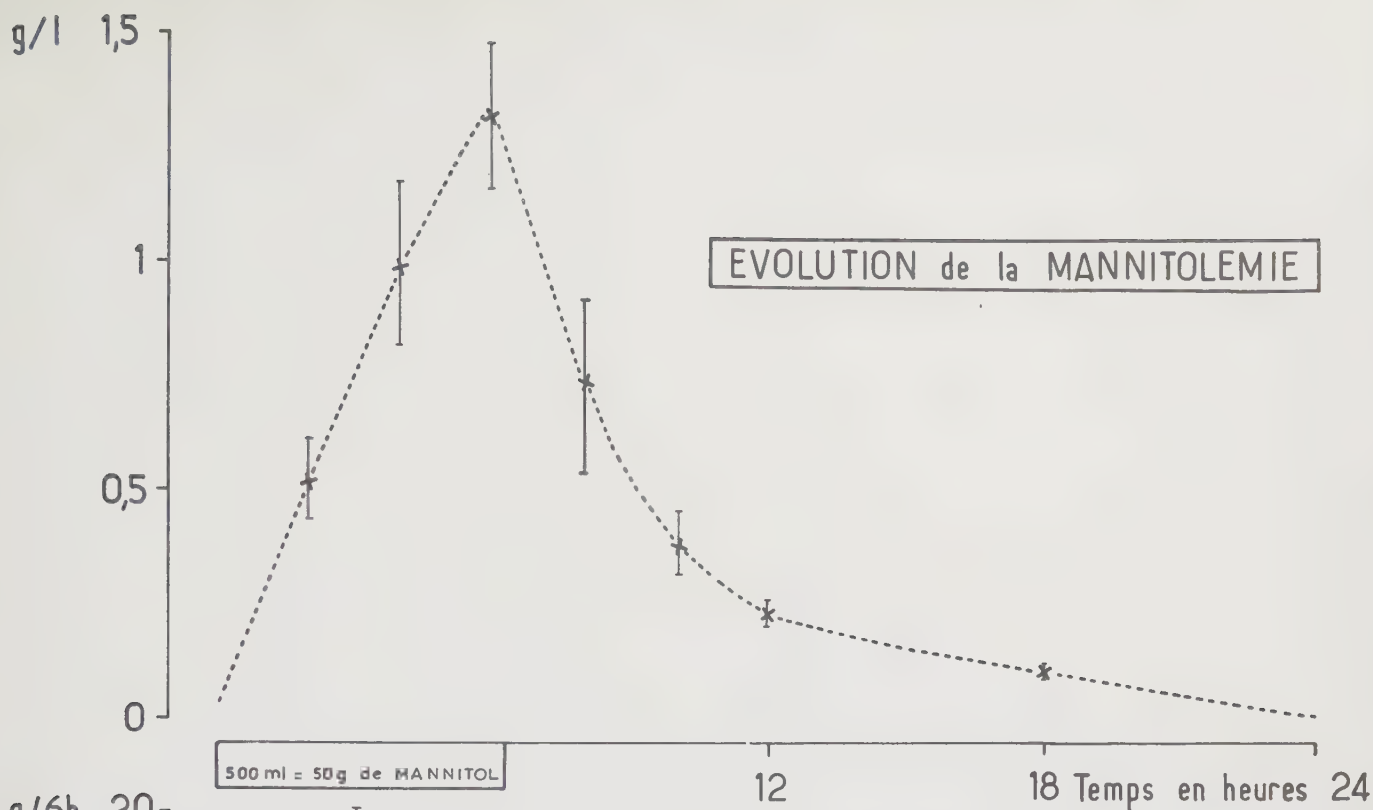
Par confrontation aux données de la ionurie, on peut évoquer une rétention active et prolongée d'eau salée.

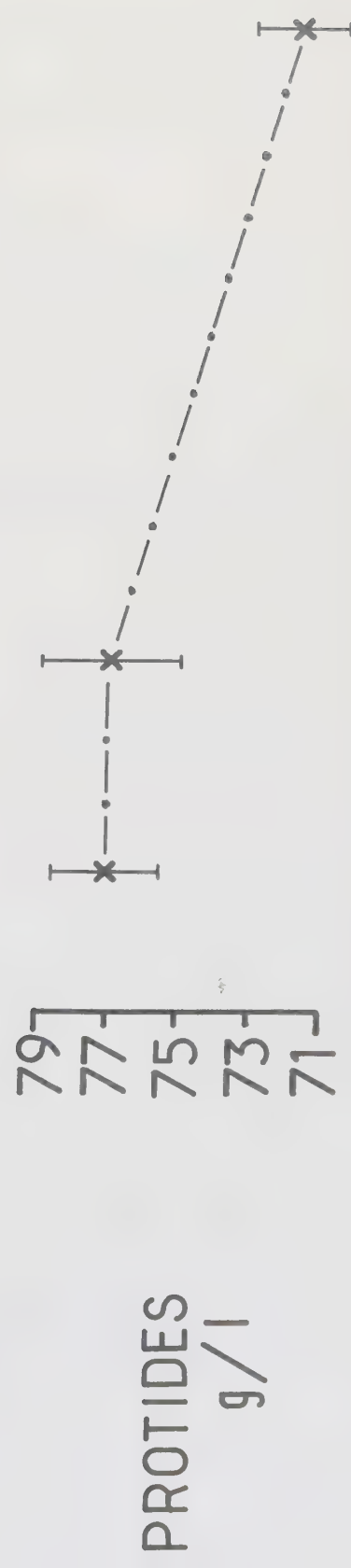
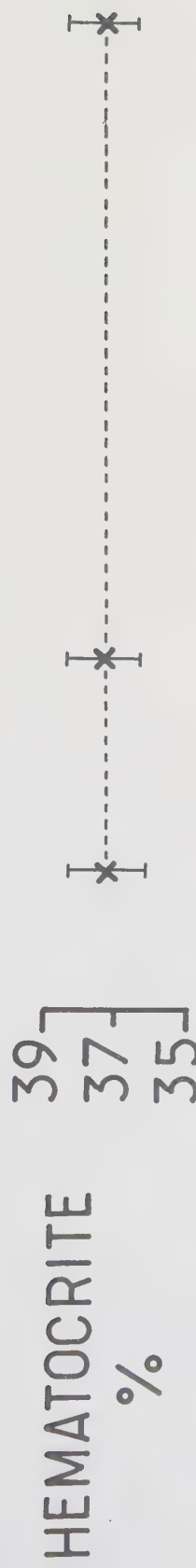
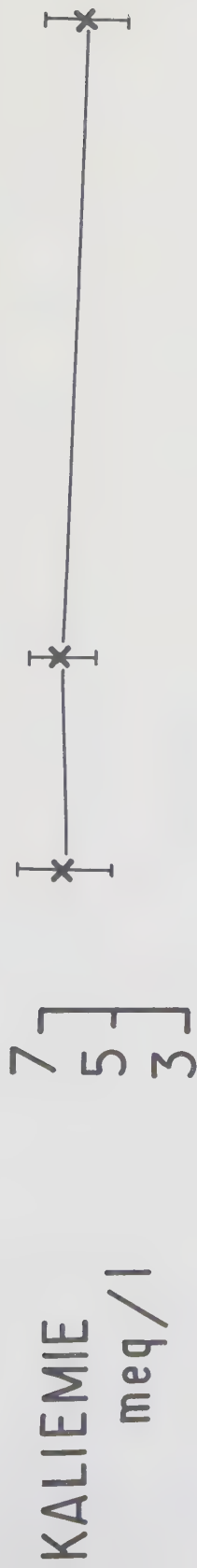
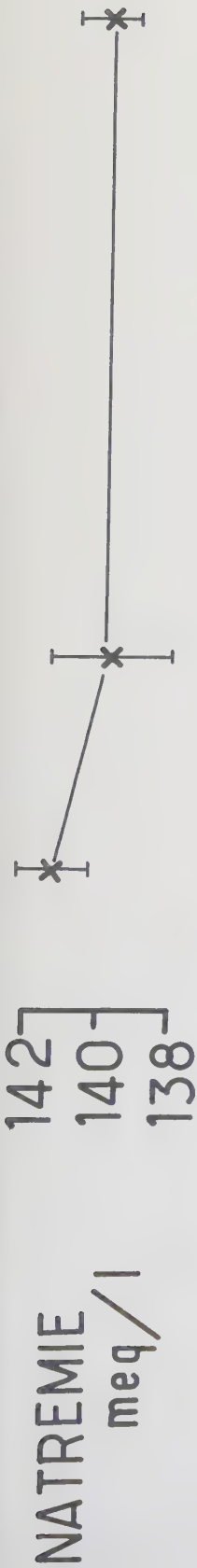
L'hématocrite et la kaliémie n'ont pas varié.

2. Conséquences sur l'eau et les électrolytes urinaires (fig. 4)

a) La diurèse a été de 1667 ml $\pm$ 335 ml en moyenne pour les 24 heures dont 1200 ml pour les 12 premières heures.

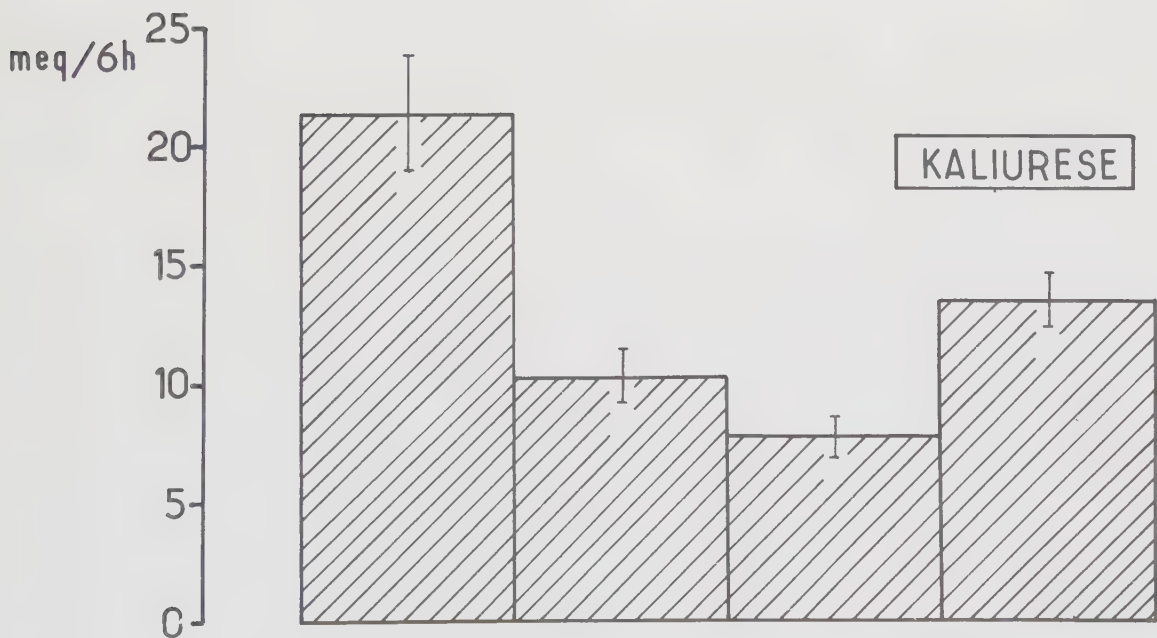
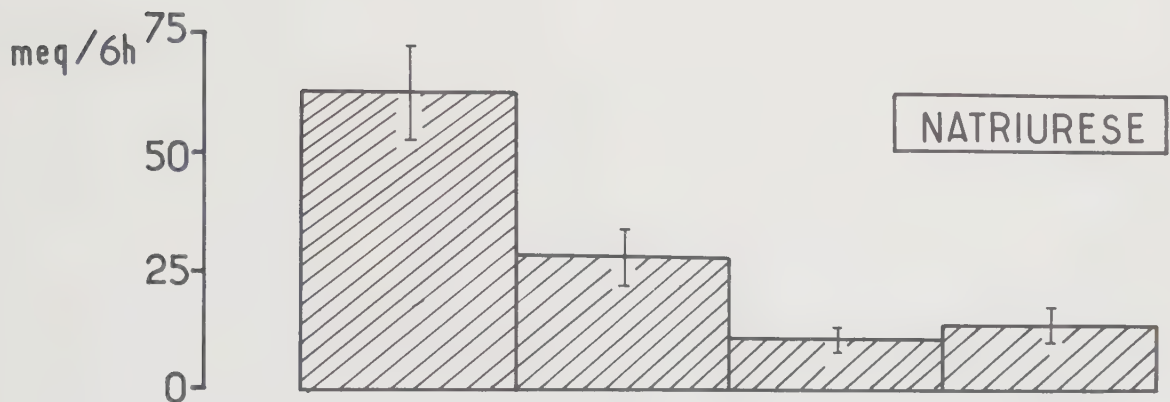
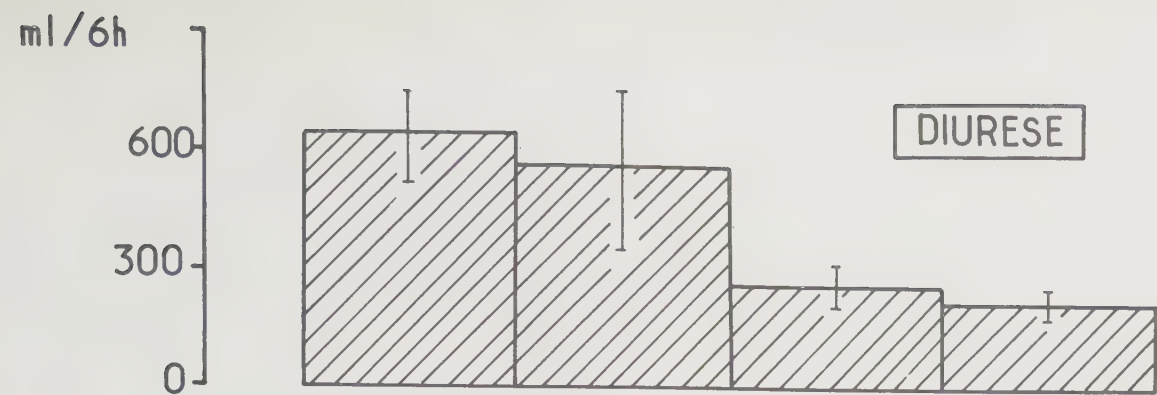
b) La natriurèse a été de 116 mEq $\pm$ 18 mEq en moyenne par 24 heu-





MANNITOL
500 ml

12 18 24 Temps en h.



0 6 12 18 24

500ml de MANNITOL

res, dont 65 mEq dans les 6 premières heures. Ensuite, l'élimination décroît et au total elle reste moins importante que dans les conditions basales.

c) Le potassium est éliminé à raison de $52 \text{ mEq} \pm 6 \text{ mEq}/24 \text{ h}$ en 3 phases : (fig. 4)

- d'abord une excrétion importante pendant la perfusion (40 % environ), puis une excrétion moindre pendant les douze heures suivantes avec réascension pendant les 6 dernières heures (25 %).

On constate donc une inversion du rapport habituel Na/K urinaire évoquant un hyperaldostéronisme induit par la perfusion de mannitol.

d) L'élimination uréique a été environ de $15 \text{ g} \pm 2 \text{ g}$ par 24 heures.

Ce chiffre témoigne d'une diurèse pauvre en urée puisqu'il correspond à 1667 ml d'eau.

En résumé, le Mannitol entraîne, chez le sujet normal, une diurèse aqueuse, non dépourvue de sodium, mais surtout riche en potassium.

Les conclusions tirées de cette série serviront de base de référence pour les résultats obtenus chez les sujets en insuffisance rénale aiguë.

EXPERIENCE CLINIQUE DU MANNITOL HYPERTONIQUE DANS LE TRAITEMENT
DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE PAR TUBULOPATHIE
(Analyse de 96 cas)

Le présent travail s'efforce d'analyser les résultats de 109 perfusions de mannitol appliquées à 96 malades en imminence d'insuffisance rénale aiguë par tubulopathie.

I. - MATERIEL ET METHODES

RECRUTEMENT

La composition du groupe étudié figure dans le tableau II.

Des différences manifestes apparaissent entre les catégories de malades, en ce qui concerne l'âge, l'état somatique (en particulier rénal) antérieur à l'épisode aigu, les facteurs aggravants inclus dans le contexte médico-chirurgical. Ces différences doivent être gardées présentes à l'esprit pour l'interprétation des résultats.

La forte prédominance des septicémies post-abortion sur les autres étiologies entraîne un recrutement prédominant de femmes jeunes exemptes de toute tare antérieure. Ce groupe des septicémies post-abortion comportait des formes de gravité moyenne et des formes gravissimes avec choc initial intense résistant ou non au traitement.

Les intoxications étaient toujours des atteintes graves (AsH_3 , mercure).

Les anuries post-traumatiques ou post-opératoires concernaient toujours des atteintes graves (polytraumatisés) ou des actes
.../...

ETIOLOGIE	NOMBRE	AGE MOYEN	SEXE
SEPTICEMIE POST ABORTUM	60	28	
ANURIE POST PARTUM.	3	30	
INCOMPATIBILITE TRANSFUSIONNELLE	9	44	♀ = 6 ♂ = 3
INSUFFISANCE RENALE AIGUE POST OPERATOIRE POST TRAUMATIQUE	9	48	♀ = 3 ♂ = 6
DIVERS INTOXICATIONS. SEPTICEMIES. INTOLERANCE A L'IODE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE DIARRHEE AIGUE.	41	34	♀ = 4 ♂ = 9
CAUSE NON RETROUVEE.	2	68	♂ = 2
EPISODE AIGU SUR NEPHROPATHIE CHRONIQUE.	2		

TAB LEAU II : COMPOSITION DU GROUPE

chirurgicaux majeurs.

Les incompatibilités transfusionnelles étaient survenues le plus souvent dans un contexte chirurgical.

ADMINISTRATION DU MANNITOL

1) Technique d'administration

Dans la quasi totalité des cas (90 malades, 103 perfusions), l'administration a été pratiquée de façon réglée :

- 500 ml de soluté aqueux à 10 % (50 g) en 6 h, administrés par voie veineuse (sans mélange avec le sang ou d'autres liquides perfusés), suivis d'une dose égale perfusée en 18 h en cas de résultat jugé favorable (diurèse : 100 ml en 6 h).
- Quelques malades ont reçus la même dose de soluté à 25 % (200 ml), technique qui paraît préférable (moins de volume d'eau) mais de réalisation technique plus délicate (cristallisation du mannitol).

2) Choix des sujets :

Dans l'immense majorité des cas (90 malades), le mannitol a été administré dans les premières heures de l'hospitalisation (en cours de déchoquage). Un groupe beaucoup plus restreint (6) est constitué par des sujets en reprise de diurèse (après une période d'anurie de plusieurs jours) où le mannitol a été administré au cours d'une épuration extra-rénale. (Certains d'entre-eux avaient déjà reçu une première charge en mannitol, inefficace, au début de la période anurique).

La rigueur scientifique aurait exigé une absence de

.../...

choix des sujets à l'entrée (avec un lot témoin rigoureusement comparable et triage au sort). Une certaine sélection s'est opérée de fait en fonction du contexte pathologique : n'ont pas reçu de mannitol les sujets en anurie depuis plus de 8 jours, en hyperhydratation massive (menace d'œdème aigu pulmonaire) ou chez qui une épuration extra-rénale était rendue urgente par l'intensité des troubles métaboliques ou en raison des impératifs pratiques d'un déchoquage d'urgence.

3) Insertion dans l'ensemble du traitement et de la surveillance :

Les malades ont, bien entendu, reçu par ailleurs les traitements jugés nécessaires (antibiotiques, restauration volémique par le sang, corticothérapie par voie veineuse, traitements chirurgicaux ou gynécologiques adaptés).

Vasopresseurs, inhibiteurs des alpha-récepteurs et stimulants des bêta-récepteurs n'ont, en règle, pas été employés.

II. - RESULTATS

Les résultats ont été jugés essentiellement sur le maintien ou le retour d'une diurèse supérieure ou égale à 500 ml/24 h, se maintenant ensuite plusieurs jours (simplifiant considérablement la lutte contre la tendance au bilan hydrique positif).

L'efficacité immédiate de cette diurèse jugée sur l'élimination de l'urée et des électrolytes, le bénéfice éventuel sur la fréquence des épurations extra-rénales (le problème de la prévention même de la tubulopathie serait ensuite envisagé).

.../...

1) Résultats sur la diurèse

Les résultats globaux sont rassemblés dans le tableau III, sur 96 malades, on compte :

- 50 résultats immédiatement favorables (maintenir ou réapparition d'une diurèse supérieure ou égale à 500 ml/24 h).
- 46 résultats immédiatement mauvais (installation ou persistance d'une oligo-anurie).

Certains malades ayant reçu plusieurs perfusions à des étapes successives de leur maladie, on compte sur 109 épreuves, 61 bons résultats et 48 mauvais.

2) Sur les ionuries

Pour une diurèse moyenne de 995 ml calculée sur les 3 premiers jours chez les sujets ayant répondu favorablement, il a été éliminé en moyenne par 24 heures :

- 28,5 mEq de Na^+
- 26 mEq de K^+
- urée (9,6 g/l (total des sujets)

)7,6 g/l si on exclue du total les sujets à concentration uréique urinaire supérieure à 15 g/l, dont on peut se demander s'ils ont été atteints de tubulopathie).

Comparaison avec les sujets normaux :

Elle fait l'objet du tableau n° IV.

La comparaison des clearances osmotiques n'a pas été possible en raison de l'absence de données sur l'ammonurie, des variations

.../...

ELIMINATION URINAIRE	NORMAUX	MALADES
EAU (ml / 24h)	1667 ± 335	995
Na^+ (mEq / 24h)	$116,55 \pm 18,77$	28,5
K^+ (mEq / 24h)	$51,84 \pm 5,91$	26
UREE (g / 24h)	$15,16 \pm 2,28$	9,6

TABLEAU IV : COMPARAISON AVEC
LES SUJETS NORMAUX

de la mannitolémie avec le temps chez les sujets normaux et de l'absence d'étude du mannitol chez les insuffisants rénaux.

Il apparaît donc que la diurèse obtenue, insuffisante pour éliminer un excès d'urée produit par un catabolisme intense, entraîne des quantités d'électrolytes non négligeables, et concourt ainsi directement à un meilleur contrôle électrolytique, indirectement à un meilleur contrôle de l'équilibre acido-basique (en permettant un apport précoce d'alcalins).

3) Action sur la natrémie :

Les effets expérimentaux d'une charge de mannitol hypertonique (cf. fig.1) permettent d'escompter la survenue des effets suivants :

- en l'absence de reprise de la diurèse, une deshydratation cellulaire avec inflation du secteur extra-cellulaire et hyponatrémie de dilution.
- en présence de reins fonctionnels : une natriurèse accrue et une augmentation de la clearance de l'eau libre conduisant à une deshydratation globale avec hyperosmolarité plasmatique et hypernatrémie.

Il sera essentiellement envisagé ici les variations de la natrémie pendant les premières 24 h après perfusion de mannitol mesurées chez 90 sujets (tableau V).

On constate que la tendance à un abaissement de natrémie (hémodilution) est plus fréquente dans les cas où la perfusion de mannitol a été sans effet (27/39) que lorsque la diurèse a été rétablie (23/51)

L'amplitude inégale de ces variations, la limitation aux 24 premières heures interdisent de tirer des conclusions plus précises, d'

autant plus que d'autres perfusions ont parfois du être administrées en même temps.

Pour conclure ce paragraphe, nous retiendrons que les effets du mannitol chez le sujet en imminence d'anurie sont difficiles à comparer à ceux obtenus chez le sujet indemne de lésion rénale en raison de conditions basales très différentes :

- condition de l'effecteur rénal
 - médications souvent associées modifiant le bilan du sodium, les conditions hormonales et hémodynamiques (vasopresseurs, corticoïdes).
- Si ces deux situations ne sont pas comparables, deux grandes tendances se dégagent :

1 - Quand le rein peut répondre par une diurèse, la natrémie croît sous l'influence de la perfusion de mannitol et il y a tendance à l'hyperosmolarité plasmatique.

2 - Quand le rein est exclus, la natrémie diminue par dilution plasmatique.

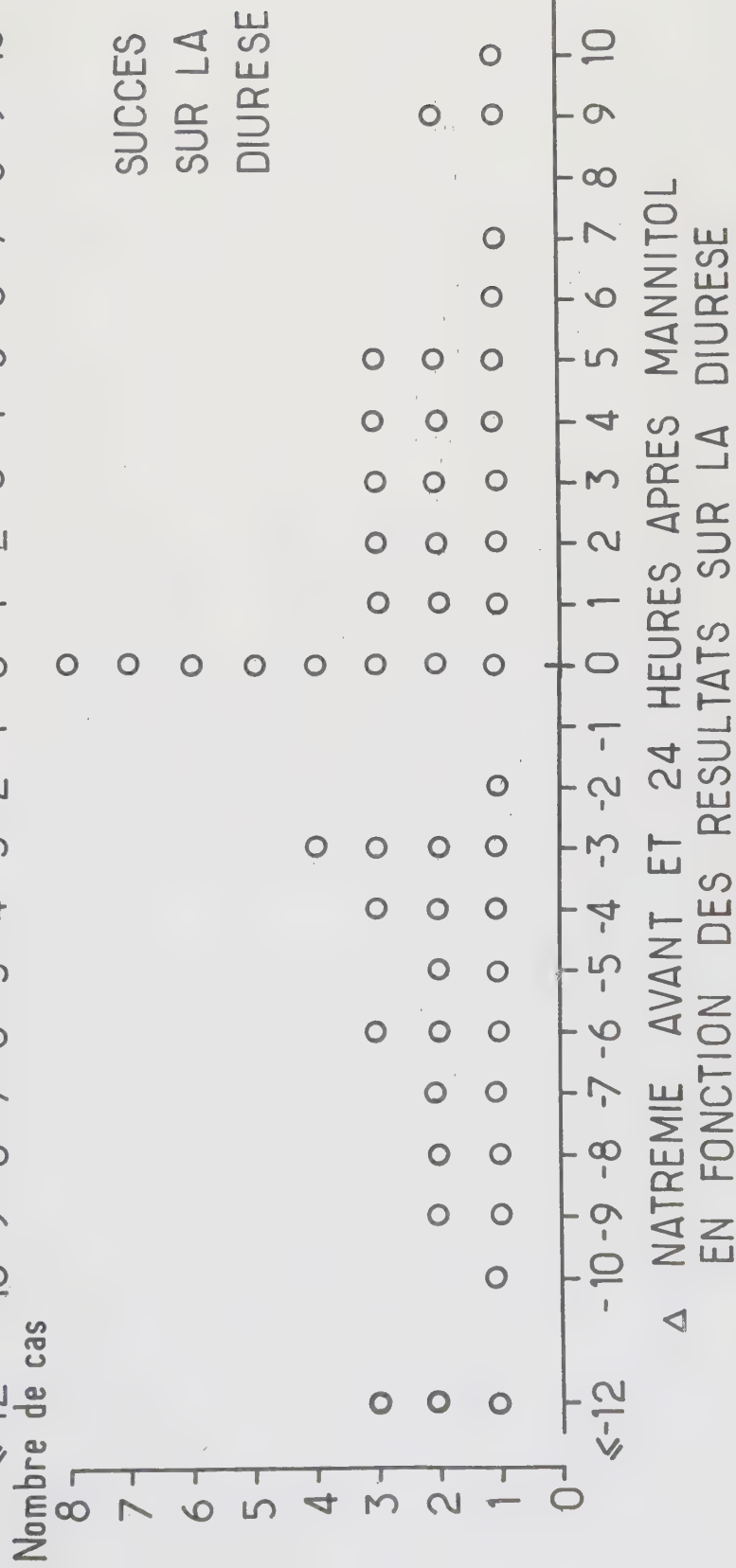
4) Les facteurs de la prévention de l'anurie

En reprenant les résultats exposés au premier paragraphe (effets sur la diurèse), on s'aperçoit qu'ils se répartissent différemment en fonction du contexte étiologique, de l'existence ou non d'un état de choc insuffisamment corrigé lors de la mise en place de la perfusion, du temps perdu entre l'accident initial déclenchant et cette mise en place.

1 - Contexte étiologique :

Alors que les 2/3 des femmes jeunes atteintes de septicémie post-abortum (40/60) ou d'anurie post-partum (2/3) ont un résul-

.../...



tat favorable, un succès est obtenu dans moins de la moitié des cas pour les insuffisances rénales aiguës post-traumatiques ou post opératoires (4/9).(cf. tableau V), post-transfusionnelles (4/9), par intoxication (3/7) ou de cause diverse (5/11).

Dans cette opposition interviennent certainement au profit du 1er groupe le bon terrain somatique (femmes jeunes) et le fait que les problèmes locaux pelviens et infectieux sont le plus souvent rapidement réglés. De plus, le caractère aigu et souvent dramatique de l'accident toxi-infectieux initial (septicémies post-abortionum) est un élément qui conduit plus rapidement ces malades en milieu spécialisé que, par exemple, les anuries post-opératoires et post-transfusionnelles.

L'absence de bon résultat dans les cas rares étudiés d'épisode aigu sur néphropathie chronique (0/2) doit être soulignée.

2 - Nécessité d'un déchoquage correct (tableau VI)

Les malades ont été répartis en catégories en fonction de l'état de choc au premier examen :

- a) "non choqués" : pas d'abaissement tensionnel ni de signes périphériques de choc (7 sujets)
- b) "très choqués" : tension artérielle inférieure à 6 cm Hg, souvent imprenable, avec des signes périphériques de choc manifeste (28 sujets).

Le traitement de ces malades a nécessité l'administration de quantités importantes de sang (et substituts) et de corticoïdes. Sur ces 28, 14 ont reçu le mannitol alors qu'ils avaient déjà réagi

ETIOLOGIE	TOTAL	SUCCES	ECHEC
SEPTICEMIE POST ABORTUM	60	40	20.
ANURIE POST PARTUM	3	2	1
INCOMPATIBILITE TRANSFUSIONNELLE	9	4	5
IR.A. POST OPERATOIRE OU TRAUMATIQUE	9	4	5
DIVERS	11	5	6
CAUSE NON RETROUVEE	2	1	1.
EPISODE AIGU SUR NEPHROPATHIE CHRONIQUE	2	0	2.

TABEAU V Cas : RESULTATS en FONCTION de l'ETIOLOGIE

RESULTATS DE LA PERFUSION DE MANNITOL LORS DE
L'ADMISSION DES MALADES EN FONCTION DE L'EXISTENCE
EVENTUELLE D UN ETAT DE CHOC

favorablement au traitement de choc ; 14 étaient encore très choqués et, parmi ceux-ci, deux ont eu (après la première perfusion) une seconde perfusion après correction du choc.

c) "majeurement choqués" : les malades n'entrant pas dans les catégories précédentes (61 sujets)

Les résultats, en fonction de cette répartition, sont illustrés par le tableau VI.

L'importance de la correction du choc apparaît dans l'opposition entre les résultats chez les sujets "très choqués" perfusés par le mannitol avant correction de ce choc (0 succès sur 14) et les "très choqués" ayant reçu le mannitol après correction du choc (11 succès sur 13).

Particulièrement démonstratifs sont les cas particuliers de 2 malades initialement très choqués pendant la première perfusion (a, b) ayant reçu une seconde perfusion quelques heures plus tard. Après correction du choc : la deuxième perfusion a été suivie de succès.

3 - Le temps perdu entre début des troubles et mise en place de la perfusion

L'importance considérable du temps écoulé entre le début de l'affection (parfois difficile à préciser) et l'administration de la charge osmotique, est illustrée par le tableau VII.

Il apparaît sur ce tableau que la perfusion du mannitol n'a jamais été suivie de restauration de la diurèse chez le malade en anurie confirmée depuis plus de 48 h (0/13). Au contraire, l'administra-

tion à des malades oligo-anuriques depuis 48 h et plus, est suivie d'une restauration de la diurèse dans 50 % des cas (27/54) ; la précocité de l'administration n'est toutefois pas une condition suffisante du succès (27 échecs sur 54 anuries de moins de 48 h).

Lorsque persiste une diurèse réduite et appauvrie en urée (tubulopathie à diurèse conservée), l'administration de mannitol est suivie d'une franche augmentation de la diurèse dans tous les cas (20 sujets) et ceci même si la perfusion est administrée après la 48ème heure (4 sujets). Enfin, chez 6 malades en reprise de diurèse, du mannitol a été administré au décours d'une épuration extra-rénale : on n'a pas observé de fléchissement de la diurèse. Sur 5 autres malades encore anuriques ayant reçu du mannitol après épuration, un seul a repris sa diurèse les heures suivantes (mais il est impossible ici d'établir une relation de cause à effet).

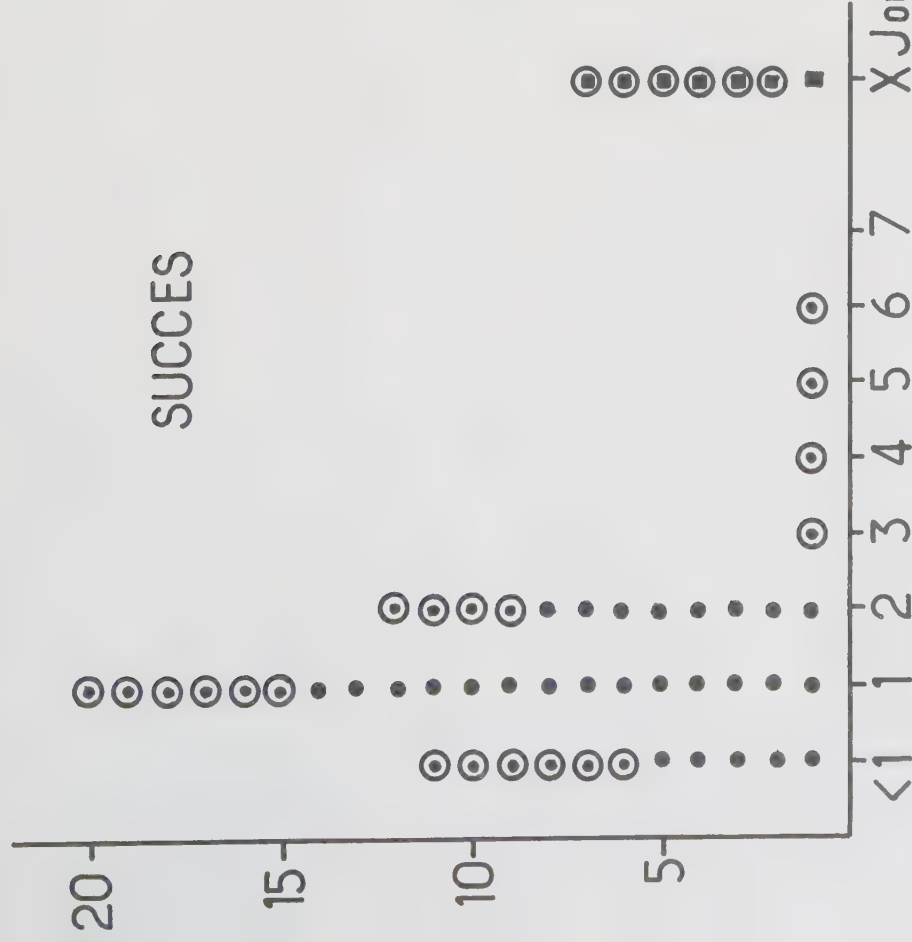
4 - L'état biologique à l'entrée (azotémie en particulier)

Il n'a jamais été observé de reprise de diurèse chez les anuriques quand l'azotémie mesurée avant perfusions de mannitol était supérieure à 2 g/l. Par contre, des sujets présentant déjà une tubulopathie à diurèse conservée (évoluant depuis plusieurs jours avant l'admission dans le Centre de Soins) ont tiré un bénéfice du mannitol (fort accroissement de la diurèse) dans tous les cas, même lorsque la première azotémie mesurée était supérieure à 2 g/l (tableau VIII).

Cette constatation paraît une illustration supplémentaire de l'importance du temps perdu entre début de la maladie et traitement par le mannitol. De plus, il est possible que l'élévation de

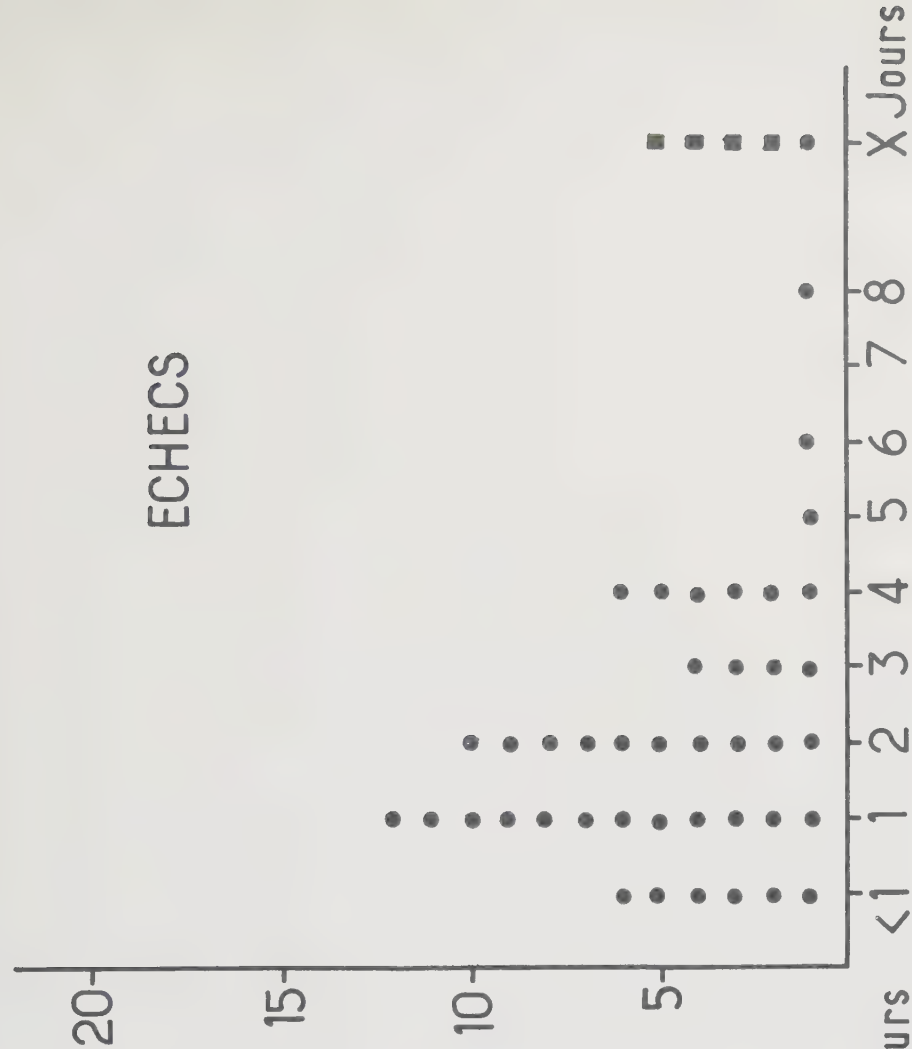
Nombre d'épreuves

SUCCES



Nombre d'épreuves

ECHECS



INFLUENCE DE L'INTERVALLE ENTRE L'ACCIDENT INITIAL ET LA POSE DE LA PERFUSION DE MANNITOL

• MALADES AVEC DIURESE ABOLIE

⊙ // SANS ABOLITION DE DIURESE

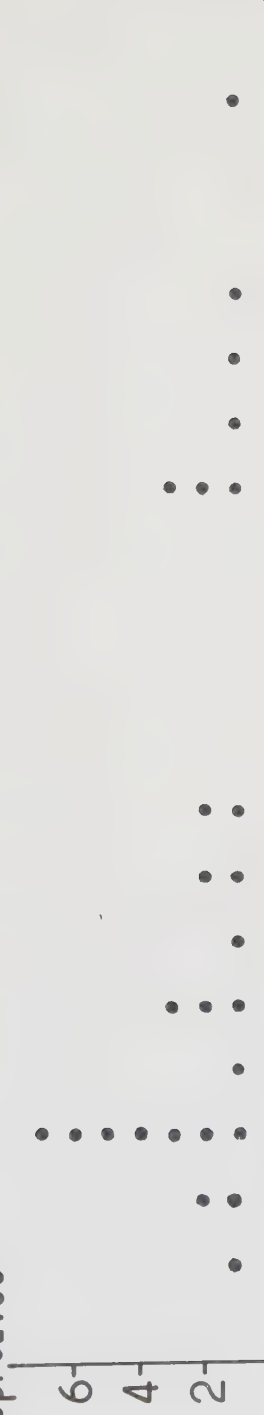
■ EPREUVES APRES EPURATION RENALE ; DIURESE ABOLIE

⊙ //

EXTRA RENALE ; PAS D'ABOLITION DE DIURESE

Nombre
d'épreuves

MALADES SANS
ABOLITION DE
DIURESE : SUCCES
(PAS D'ECHECS)

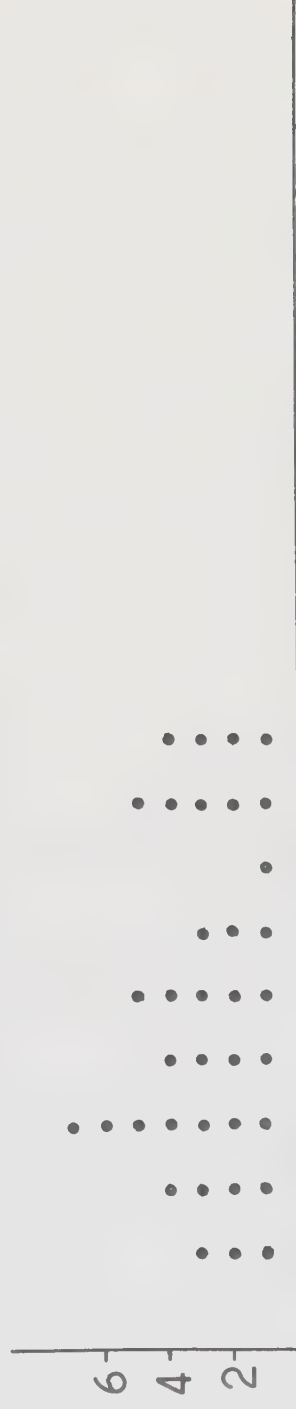


MALADES AVEC
ABOLITION DE
DIURESE : ECHECS

(⊙ Choc non corrigé
au moment de la
perfusion)



MALADES AVEC
ABOLITION DE
DIURESE : SUCCES



20 40 60 80 100 140 180 220 260 300 340 380 Azotémie
cg%

INFLUENCE DU TAUX DE L'AZOTEMIE IMMEDIATEMENT

AVANT LA PERFUSION DE MANNITOL

La charge osmotique plasmatique par l'urée elle-même ait constitué une première sélection (avant administration du mannitol) entre les sujets aptes à répondre favorablement et les autres.

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les résultats de la perfusion de mannitol et les autres paramètres mesurés à l'entrée (électrolytes, pH, hématoците). L'existence d'une forte hyperhydratation globale est un facteur qui rend dangereuse l'administration de mannitol et en limite, par conséquent, les indications.

5) Le problème de la prévention de l'Insuffisance Rénale Aigüe elle-même :

La prévention même de la tubulopathie a été démontrée expérimentalement chez l'animal.

Il nous paraît impossible d'évaluer dans le présent travail la réalité d'une telle prévention en raison de l'absence de critère fin d'intégrité rénale, de la possibilité de simple suspension de la diurèse sous tubulopathie (pouvant survenir sans adjonction de mannitol)

Dans le groupe étudié, 6 sujets soumis au mannitol ont présenté une reprise de diurèse avec concentration uréique urinaire supérieure ou égale à 25 g/litre avant le 3ème jour, pour des diurèses supérieures à 800 ml/24 heures, un seul parmi les six avait présenté une suspension de diurèse vérifiée pendant plusieurs heures ; les conditions hémodynamiques et l'aspect clinique de ces six sujets n'ont pu être distingués de ceux qui ont présenté une tubulopathie vérifiée (catégorie "moyennement choqués").

Il faudrait y adjoindre 4 sujets non inclus dans cette étude,

où l'administration très précoce de mannitol (au moment même de la constatation d'un choc hémolytique par incompatibilité transfusionnelle) a évité jusqu'au transfert en milieu spécialisé.

Ici encore, l'absence d'un groupe témoin interdit de tirer des conclusions fermes.

6) Le mannitol a-t-il permis une économie sur les épurations extra-rénales (EER) ?

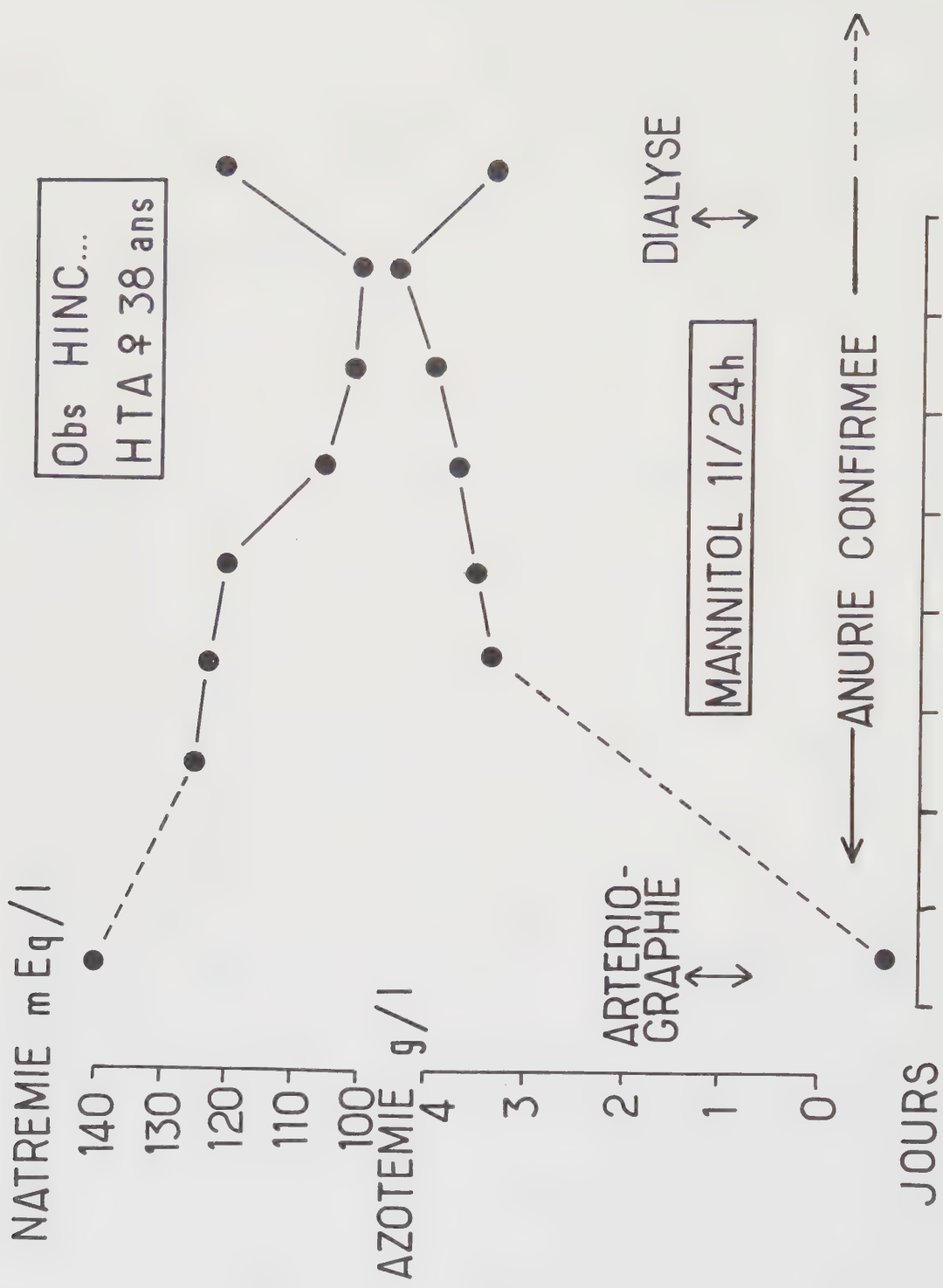
La réponse à cette question est délicate et doit être envisagée de façon particulièrement critique en raison de l'absence de lot témoin. Les résultats bruts (tableau V) montrent que, parmi les sujets ayant répondu au mannitol, un plus grand nombre a guéri sans EER ou, lorsqu'un recours avec EER a été jugé nécessaire avec une moindre répétition des EER.

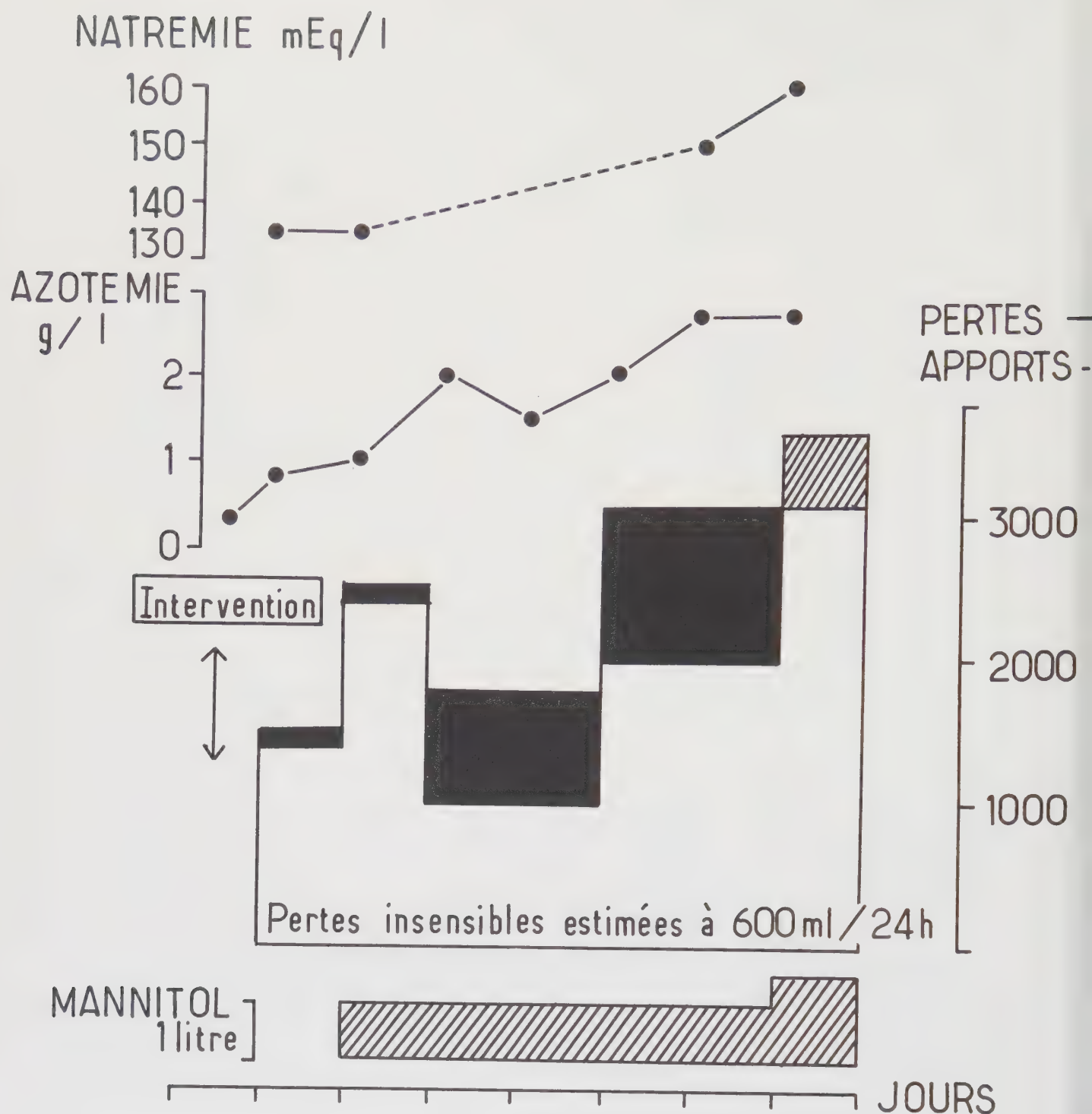
Plusieurs facteurs interviennent pour biaiser ces résultats :

- la décision d'EER a pu intervenir sur des critères variés (pas tous objectifs),
- les malades ne répondant pas favorablement au mannitol sont précisément ceux chez qui les EER sont très pressantes (malades reçus tardivement, très choqués, dont les lésions sont graves et restent évolutives).

Certes, le mannitol a aidé au contrôle hydro-électrolytique des sujets : indirectement par augmentation des éliminations sodées urinaires permettant ainsi une alcalinisation plus précoce (bicarbonate de Na), et directement par élimination d'eau et de potassium. Cepen-

.../...





Observation GLA...

ANGIOCHOLITE ♂ 63 ans

Bilan journalier positif

négatif

dant, il nous semble que dans ces cas, l'économie des EER et l'existence d'une réponse favorable au mannitol ont été liées moins par une relation directe de causalité que par des facteurs favorisants communs

7) Erreurs à éviter dans le maniement du mannitol :

Elles seront illustrées par deux cas particuliers caricaturaux illustrant le schéma théorique partant sur des erreurs constatées avant admission dans le service, sur des sujets non inclus dans la présente série (fig. 5 et 6).

a) Usage prolongé chez l'anurique confirmé (fig.5)

L'administration répétée, pendant plusieurs jours de suite, de mannitol associé à un fort excès liquidien (alors que l'anurie était confirmée) a conduit à une inflation hydrique à prédominance extra-cellulaire avec hyponatrémie et à un oedème aigu du poulmon.

b) Administration excessive et prolongée en l'absence d'anurie (fig.6)

L'administration répétée de mannitol chez un sujet dont la diurèse était efficace et abondante, a conduit à une polyurie osmotique avec deshydratation globale et hypernatrémie réalisant un coma hyperosmolaire avec bilan d'eau fortement négatif.

8) Observations d'association mannitol hypertonique à 10 % et Furosémide lors d'une anurie *

1ère observation (fig.7.)

Madame COUR.... Claudine, 80 ans, insuffisante cardio-respi-

.../...

ratoiro chronique présente une intoxication aigüe accidentelle par vapeurs de chlore. On note à l'arrivée aux urgences un état asphyxique. Arrêt cardiaque quelques minutes après, traité immédiatement par massage cardiaque externe, intubation et ventilation artificielle, perfusion de sérum glucosé à 30 %.

Après le transfert en réanimation, survient un oedème aigü du poumon suivi d'une anurie totale de 9 heures.

Malgré la mise en route d'une perfusion de sérum glucosé à 30 %, puis à 10 % et 2 injections de Furosénide intra-veineuses, il n'y a pas de reprises de la diurèse cependant que la T.A. maximale n'est jamais inférieure à 80 mm de mercure.

L'O.A.P. est réduit par une saignée rapide (200 ml) et la ventilation externe en pressions positives.

A la 9ème heure, l'O.A.P. étant réduit, la ventilation spontanée est possible. Une épreuve comportant une perfusion de 250 ml de mannitol à 10 % en 1 heure et l'injection intra-veineuse d'une ampoule de Furosénide, soit 2 cg en début de perfusion, est pratiqué.

La diurèse réapparaît à la 30ème minute et se maintient abondante (avec fléchissement transitoire en rapport avec une hypotension d'origine hémorragique à la 14ème heure) puis stable.

2ème observation

Monsieur MEND.... Nad...., 30 ans, atteint d'une plaie des vaisseaux fémoraux droits par coup de couteau lors d'une rixe est

* Service de Réanimation du C.H.U. Henri Mondor à Créteil, avec l'accord de Monsieur le Professeur HUGUENARD.

.../...

200 ml à 15% 500 ml à 10% 500 ml à 15% 500 ml à 30%

500 ml à 10% 500 ml à 15%

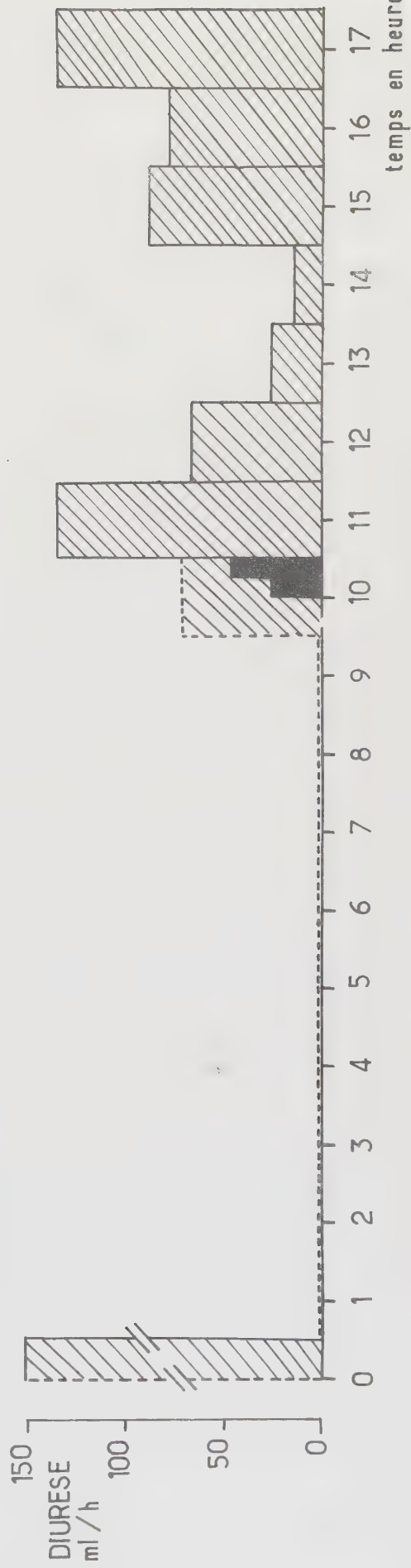
500 ml à 10% 500 ml à 15%

S GLUCOSE
ALBUMINE H
(100 ml)
HEMIS. HYDROC 2
100 mg

VENTILATION +
Ranima et SF₄
Arrêt Cardiaque
Saignée = 200 ml
Extubation
Rectorragie



FUROSEMIDE : 2 cg I.V. ▼ ▼
MANNITOL : (250 ml à 10% en 1h) ▼



hospitalisé une heure après l'agression en grand choc hémorragique. A son arrivée, aucun pouls n'est perceptible, la tension artérielle est imprenable. D'emblée, il est intubé, ventilé artificiellement transfusé massivement et transporté en salle d'opération sous compression fémorale.

Pendant l'intervention, et les 6 heures qui suivront, la T.A. maximale restera inférieure à 70 mm de Hg, la diurèse horaire se réduira progressivement. L'anurie persistant alors que la T.A. maximale est supérieure à 100 mm de Hg depuis 7 heures, une épreuve comportant une perfusion intra-veineuse de 250 ml de mannitol à 10 % en 1 heure et une injection intra-veineuse de 2 cg de Furosemide en début de perfusion est pratiquée.

La diurèse étant réapparue en $\frac{1}{2}$ heure mais à un débit inférieur à 20 ml/heure, l'injection de Furosemide a été renouvelée toutes les heures pendant 4 heures, 3 heures après le début de l'épreuve.

Elle s'est ensuite maintenue à un débit supérieur à 60 ml/mn pendant les dix heures suivantes.

III. - CONCLUSION

Moyennant une application raisonnée (administration précoce, déchoquage correct) la perfusion de mannitol hypertonique paraît d'une efficacité démontrée dans la prévention de l'anurie et de la tubulopathie elle-même (3 - 11 - 12 - 14 - 21 - 35 - 36 - 39 - 48 - 68 - 86 - 88 - 91 - 92 - 107 - 108 - 112 - 119 - 126).

Le contrôle du bilan hydrique et de l'équilibre acide-basique se trouve simplifié par le maintien d'une diurèse et d'une élimination sodée non négligeables. Une économie dans le nombre d'épurations extra-rénales peut s'ensuivre.

Il ressort de l'analyse d'un groupe d'anuriques que cette efficacité tient à la précocité de son administration, au déchoquage et au traitement des lésions associées.

D'autre part, des erreurs de maniement doivent être évitées (administration prolongée alors que le mannitol est inefficace ou inutile) (87).

L'administration de Furosénide à doses importantes par voie veineuse a été récemment proposée dans les mêmes circonstances (18 - 31 - 40 - 53 - 71 - 73 - 77 - 81 - 89 - 117 - 137 - 140 - 164).

La diurèse osmotique est ici assurée par le sodium non réabsorbé par le tubule.

L'administration combinée de mannitol hypertonique et de Furosénide déjà pratiquée en chirurgie endocrânienne (46) nous paraît riche de promesses.

CONCLUSION GENERALE

Depuis 1960, date à laquelle remonte son premier emploi en clinique chez un malade atteint de tubulopathie aigüe (3-35-36-91-107) le mannitol hypertonique à 10 % en perfusion intra-veineuse s'est avéré un médicament efficace dans la prévention de l'anurie ^{chez le sujet} en imminence ou en début d'insuffisance rénale aigüe. Il semble aussi avoir une efficacité sur la tubulopathie elle-même (3-14-25-39-107-112-120-128) quoique on ait décrit une néphrose osmotique, sans traduction fonctionnelle, pratiquement constante, consécutive aux perfusions de mannitol hypertonique (48).

L'étude de son action sur 10 sujets indemnes de lésion rénale a montré qu'il entraîne chez le sujet normal une diurèse aqueuse non dépourvue de sodium mais surtout riche en potassium (2-45-47-49-63-67-88-147-160).

Sa prescription peut être améliorée par l'augmentation de sa concentration (mais la tendance à la cristallisation augmente avec celle-ci) ou par l'association avec le Furosémide.

Nous rappellerons, pour terminer, son emploi dans quelques autres indications.

- Elimination urinaire du toxique lors de certaines intoxications, par les barbituriques en particulier (1-20-76-106)
- Action préventive ou anti-oedémateuse en chirurgie vasculaire, en neuro-chirurgie (33-46-109-135-136-141), en ophtalmologie (52-121-130-138).

.../...

- Action diurétique, seul ou en association avec d'autres familles de diurétiques dans le traitement de certains oedèmes (19 - 30 - 50).

- Explorations rénales, en particulier radiologiques (65 - 125 - 151 - 152).

BIBLIOGRAPHIE

1. - ADAMSON J.S.
Treatment of Bromide intoxication with ethacrynic acid and mannitol diuresis.
Ann. Inter. Med., 1966, 749-52, 65.
2. - AIGANT N.
Microdosage du mannitol dans le sang et dans l'urine. Contribution à l'étude d'une nouvelle méthode d'exploration fonctionnelle du rein.
Bull. Soc. Chir. Biol., 1949, 51, 485-91.
3. - AILLET J., LEGRAIN M., NEDEY R., POTTEMAIN M., VOURC'H G.
Prévention et traitement des accidents oligo-anuriques par un diurétique osmotique (mannitol)
Mem. Acad. Chir., 1963, 89, 469-71.
4. - ALBERT L.
Urographic examinous following intraveinuous administration of ten percent mannite solution.
Z. Urol., 1967, 60, 745-57.
5. - ALBRECHT P., MALVIN R.
Effects of glomerular filtration rate and renal plasma flow on urine osmolality.
Amer. J. Physiol., 1961, 201, 754.
6. - ASTOIN M.
Communication personnelle.
7. - ASTOIN M.
Particularités de l'hémodynamique rénale au cours des perfusions de mannitol.
J. Physiol. (Paris), 1966, 58, 451
8. - AVIRAM A.
Hyperosmolarity with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol.
Amer. J. Med, 1967, 42, n° 4, 648-50.
9. - BALDWIN D.S.
Renal hemodynamic response to osmotic diuresis in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125, 1259-64.
10. - BALOGH F.

a) Experimental data concerning the mode of action of mannitol.
Urol. Int., 1966, 21, 381-85.

b) On the prevention of kidney failure and the action mechanism of mannitol in the experiment.
Acta Chir. Acad. Sci. thing, 7, 255-62, 1966.

.../...

- c) The effect of mannitol in the treatment of patients with chronic uremia
Urol. Int., 1966, 21, 28-35.
11. - BARRY K., COHEN A., LEBLANC P.
Mannitolisation I. : the prevention and therapy of oligurie associated with cross clamping of the abdominal aorta.
Surgery. 1961, 50, 335.
12. - BARRY K., COHEN A., KNOCKELL J., WHELEN T., BEISL W., VARGAS C., LEBLANC C.
Mannitol infusion II. : The prevention of acute renal failure during resection of an aneurysm of the abdominal aorta.
N. Engl. J. Med., 1961, 246, 967.
13. - BARRY K., BERMAN A.
Mannitol infusion III. : Acute effect of intravenous infusion of mannitol in blood and plasma volume.
N. Engl. J. Med., 1961, 264, 1085
14. - BARRY K., MALLOY J.
Oliguric renal failure. Evaluation and therapy by the intravenous infusion of mannitol.
J.A.M.A., 1961, 179, 510.
15. - BEALL A., RICHARD, HOLMANN, MORRIS G., DEBAKEY M.
Mannitol induced osmotic diuresis during vascular surgery.
Arch. of Surgery., 1963, 86, 34
16. - BECK R.N.
Osmotic on renal excretion of certain urinary solutes in normal man
J. appl. Physiol., 1953, 6, 243.
17. - BERLINER R.W., BENNET C.M.
Concentration of urine in the mammalian kidney.
Amer. J. Med., 1967, 42, 777.
18. - BERMAN L.B., EBRAHIMI A.
Etude du Turosemide en cas de maladie rénale.
New Drugs, 1964, 4 (4), 220-21.
- 19.- BERSTEIN L.M. and coll.
a) Osmotic diuretic treatment of refractory oedema
Circulation, 1958, 17, 1013
b) Traitement de l'œdème néphrotique par perfusion de mannitol à 10 %
J. Lab. Clin. Med., 1960, 56, 792.
20. - BLOOMER M.A.
A critical evaluation of diuresis in the treatment of barbiturate intoxication.
J. of Lab. and Clin. Med., 1966, 67, 898-905.

21. - BOBA A., GAINOR J., POWERS S.
The influence of mannitol on the water and electrolytes excretion following trauma.
Surgery 1962, 52, 188
22. - BOUNOUS G., SHUMACKER M.B.
Influence of blood sugar levels upon renal blood flow.
Ann. Surgery, 1969, 151, 441.
23. - BRAUN W.E., LILIENFIELDS L.S.
Renal hemodynamic effects of mannitol infusion.
J. Clin. Invest., 1962, 41, 1347.
24. - BRAUN W.E., LILIENFIELD L.S.
Renal hemodynamic effects of hypertonic mannitol infusions.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 1963, 114, 1.
25. - BRUNNER M., KUSCHINSKY G., PETERS G., VORKEN M.
Changes in shape of tubules and water content of the kidneys in mannitol and sulfati diuresis in the rat.
Arch. Exp. Path. Pharm. 1956, 233, 57.
26. - BUCKALEW V.M. Jr., RAMIREZ M.A., GOLDBERG M.
Free water reabsorption in normal and potassium depleted rats.
Amer. J. Physiol. 1967, 212, 381.
27. - CAMISHION R.C., IIDA J., SOLIT R.W., BALLINGER W.F.
Effect of mannitol on renal vascular resistance.
Circulation. 1964, 29 suppl. 3, 57
28. - CLAPP J.R., ROBINSON R.R.
Osmolarity of distal tubular fluid in the dog.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 1847.
29. - COLEMAN D., BUCKELL M.
The effect of urea and mannitol infusions on circulatory volume.
Anesthesia (Rio de J.) 1964, 19, 507.
30. - CARTER C.M.
Mannitol as osmotic diuretic.
J. Am. Med. Assoc., 1967, 201 (4), 275-76.
31. - 4e CONGRES INTERNATIONAL de Nephrologie, 22-27 juin 1969, Stockholm, abstract des communications libres (anglais et français).
32. - CORCORAN A.C., DEL GRECO et MASSON
Osmotic (mannitol) diuresis in the anesthetized rat. Effectiveness of water conserving mi
Amer. J. of Phys. 1956, 187 (3), 515.
33. - CURRIE J.C.
Variations of intracranial pressure recorded during extended observations
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1967, 30, 586-87.
34. - DAVIES D.M., MILLAR E.J., MILLER I.A.
Accidental hypothermia treated by extracorporeal blood warming
Lancet 1967, 7498, 1780-85.

35. - DEROT M., LEGRAIN M., CHARLIER P. et MAUGE F.
Traitement des oligo-anuries post-abortum par la charge osmotique au mannitol.
Journal d'Urologie et de Néphrologie. Communication du 6 mai 1963.
36. - DEROT M., LEGRAIN M., GUEDON J., PIGNARD P., ROY J.L.
L'insuffisance rénale aigüe "post-abortum". A propos de 215 observations.
Presse Méd., 1966, 74, (30), 1579-84.
37. - DE WARDENER H.E., MILIS I.A., CLAPHAM W.F., HAYTER C.J.
Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in dog.
Clin. Sci. 1961, 21, 249.
38. - DIRKS J.H., CIRKSENA W.J., BERLINER R.W.
Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1875.
39. - DOBERNECK R., SCHWARTZ F., BARRY K.
A comparaison of the prophylactic value of 20 per cent mannitol, 4 per cent urea, and 5 per cent dextrose on the effects of renal ischemia.
J. of Urology, 1963, 89, 300.
40. - DUERR F.
Die Behandlung des akuten Nierenversagens Therapiewoche, 1967, 17, 1780-85.
41. - DUCROT H., ASTOIN M.
Relation entre l'hémodynamique rénale globale et la formation de l'urine
In : Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, 1966, Flammarion éd. Paris, 51.
42. - ECKSTEIN J.W., WENDLING M.G., ABOUD F.P.
Acute effect of mannitol on renal vascular resistance.
Circulation, 1967, suppl. 2, 25.
43. - EGGLETON M.G.
Some factors affecting the acidity of urine in man.
J. Physiol. (Lond.) 1957, 106, 456.
44. - FERGUSON E.W.
Osmotic diuretics
Arch. Surg. 1967, 95, 115-19
45. - FLORET G., MASSA M.V.
Dosage du sorbitol et du mannitol par du cuivre
Ann. Pharm. Franç. 1966, 24, 201-08.
46. - FOSSA S., BATTISTINI N., MARINO C., PALLECHI A.E.
L'usa dell'associazione mannitol-c. Furosemide nella chirurgica endocranica.
Della clinica malattie nervose e mentali dell'universita di Genova.
Directione : Prof. C. Tazio.
Istituto "G. Gaslini". Genova Zudito. Servizio di Anestesia e Reaminazione Birmario : Dott. E. Dell'Orso.

47. - **TOURNIER A.**
Le mannitol I. Mécanisme de l'action rénale
Pathol. Biol. 1969, 17 (9-10), 521
48. - **FOURNIER A., WATCHI J.M., REVEILLAUD R.J.**
a) Les néphroses dites osmotiques ou vasculisations hydropiques diffuses des tubes proximaux.
Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker, 1968, 353-92, (Flammarion)
b) La néphrose osmotique ou vasculisation hydropique des tubes proximaux
Pres. Med., 1969, 77 (53), 1987.
49. - **FRANKLIN W., HOLLANDER W., Mac LEAN R.**
Mechanism of increased renal sodium excretion following mannitol infusion in man.
J. Clin. Invest. 1955, 34, 595.
50. - **GAGNON O.**
Comparison of oral isosorbide and intravenous mannitol as adjuncts to the diuresis of patients with cirrhosis of the liver.
Amer. J. Med. Sci. 1967, 254, (3), 284-95.
51. - **GAGNON J.A., BOLT D.A., CLARKE R.W., GEEVER E.F.**
The effects of lower aortic occlusion on renal function in the dog.
Surgery 1960, 47, 240
52. - **GALIN M.A.**
Ophthalmologic use of osmotic therapy.
Am. J. Ophthalm. 1966, 62, 629-34
53. - **GESSLER V.**
"Pathogenese und therapie des akuten eicrenversagens
Fortschr. Med., 1967, 85 (16).
54. - **GIEBISCH G.R., KLOSE R.M., WINDHAGER E.E.**
Micropuncture study of hypertonic sodium chloride loading in the rat.
Amer. J. Physiol. 1964, 206, 687.
55. - **GIEBISCH G.R., WINDHAGER E.E.**
Renal tubular transport of sodium, chloride^d and potassium.
Amer. J. Med. 1964, 36, 643.
56. - **GIPSTFIN R.M., BOYLE J.D.**
Hypernatremia complicating prolonged mannitol diuresis.
New Engl. J. Med. 1965, 272, 1116.
57. - **GOLDBERG H., LILIENTFIELD I.S.**
Effects of hypertonic mannitol on renal vascular resistance.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 1965, 119, 635.

.../...

58. - GOLBERG M., Mac CUROY D.K., RAMIREZ M.A.
Differences between saline and mannitol diuresis in hydropenic man
J. Clin. Invest., 1965, 44, 182.
59. - GOLDBERG M., RAMIREZ M.A.
Effects of saline and mannitol diuresis on the renal concentrating mechanisms in dogs : alterations in renal tissue solutes and water.
Clin. Sci. 1967, 32, 475.
60. - GOODMAN A., LEVITIN H.
Sodium content of the renal medulla during osmotic diuresis.
Yale J. Biol. Med., 1964, 36, 306.
61. - GOTTSCHAIK C.W.
Osmotic concentration and dilution of the urine.
Amer. J. Med., 1964, 36, 670.
62. - GOTTSCHAIK C.W., MYLLE M.
Micropuncture study of mammalian urinary concentrating mechanism.
Amer. J. Physiol., 1959, 196, 927.
63. - HALLWACHS O.
Recherches cliniques sur la diurèse au mannitol sur des sujets bien portants, sur des patients en période post-opératoire.
Klin. Wschr. 1965, 43 (10), 546-54.
64. - HAMBURGER J., RYCKEWAERT A.
Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein
Paris, Flammarion 1949.
65. - HAMBURGER J., MATHE G.
Métabolisme de l'eau
Paris, Flammarion 1952.
66. - HAMMOND W.G., CARTER R.C., DAVIS J.H., MOORE F.O.
Osmotic diuresis as a treatment in severe hyponatremia.
Surg. Forum, 1957, 7, 52.
67. - HAMON M., MORIN C.
Dosage polarimétrique sélectif du sorbitol et du mannitol.
Annales Pharmaceutiques Françaises., 1969, 27 (4), 283-87.
68. - HANDA S.P.
Diagnostic indices in acute renal failure.
Canad. Med. Ass. J., 1967, 96, 78-82.
69. - HARSING I., BARTHA J., HARZA T., PELLEK K.
Sodium and potassium concentration and blood flow in the renal cortex and medulla during different diuretic responses.
Acta physiol. Acad. Sci. hung. 1966, 30, 215.

70. - HARVEY R.B.
Vascular resistance changes produced by hyperosmotic solutions.
Amer. J. of Physiol. 1960, 199, 31.
71. - HEIDLAND A., KLUTSCH K., MOORMANN A., HENNEMANN H.
Möglichkeiten und grenzen hochdosierter diuretikatherapie bei hydrokischer
nieren insuffizienz.
Dtsch. Med., Wschr. 1969, 31, 1568-74.
72. - HERMS W., ABRECHT P.H., MALVIN R.I.
Urinary osmolality as a function of flow rates in several diuretic states.
Amer. J. Physiol. 1963, 204, 548
73. - HOOK J.B. et WILLIAMSON H.E.
"L'action diurétique du Furosémide".
74. - HOSTNICK W.J., POWERS S.R., BOBA A., STEIN A.
Observations on effects of mannitol on renal hemodynamics and O_2 tension
in urine and renal vein.
S. Forum 1959, 10, 872.
75. - JAMISON R.L., BENNETT G.M., BERLINER R.W.
Counter current multiplication by the thin loop of Henle.
Amer. J. Physiol. 1967. 212. 357.
76. - JOHANSON W.G.
Massive phenobarbital ingestion with surrenal
J. Am. Med. Assoc. 1967, 202 (12), 1106-07).
77. - JOYNT M.S.K. et coll.
Diuretic response of a severely diseased kidney to furosemide.
Canad. Med. Ass. J. 1968, 99 (25), 1256-58.
78. - Mc KENZIE L.F.L. et coll.
"A clinical trial of furosemide" (LASIX)
The Medical Journal Of Australia, 1966, 1, 879.
79. - KILL F., AUKLAND K., REFSUM H.E.
Renal sodium transport and oxygen consumption
Amer. J. Physiol. 1961, 201, 511.
80. - KILL F., AUKLAND K.,
Renal concentration mechanism and hemodynamics at increased ureteral pressure
during osmotic and saline diuresis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1961, 13, 276.
81. - KLURSCH K. et coll.
"Comparaison des modifications de la "Free water clearance" après admi-
nistration de Furosémide, de Polythiazide et d'Hydrochlorothiazide".
82. - KNOX F.G., FLEMING J.S., RENNIE D.W.
Effects of osmotic diuresis on sodium reabsorption and oxygen consumption
of kidney.
Amer. J. Physiol. 1966, 210, 751.

83. - KOCH K.M., DUME Th., KRAUSE H..H., OCHWADT B.
Intratubulärer Druck, glomerulärer Capillardruck, und Glomerulumfiltrat
während mannit diurese.
Pflüger, Arch. Ges. Physiol., 1967, 295, 72.
84. - KOVER G., HARZA T., SZOCS E., TEMLER E.
The effect of angiotensin on renal circulation during mannitol diuresis.
Acta Physiol. Hung 1967, 31 (4), 331-38.
85. - KOVER G., TOMKA N.
Renal autoregulation in mannitol diuresis.
Acta physiol. Acad. Sci. hung, 1965, 26 suppl. 12
86. - KRONBERG O.
The influence of mannitol on renal function in major surgery.
Acta Chir. Scand. suppl., 1966, 363, 1.
87. - KUEMNG
Effect of 1 (p. chlorophenyl) 2,4 diamuro s. triazine hypochlorate on urine
and electrolyte excretion in the dog during perfusion of isotonic and
hypertonic sodium chloride and hypertonic mannitol solution.
Arch. Exp. Path. 1960, 240, 93.
88. - LAPIDES J., ALKEMA H.D., Mc DONALD L.P., SLOAN J.B., ZIERDT D., HERWIG K.,
PETRONE A.F.
Correlation of urinary output with serum and spinal fluid mannitol levels
in normal and azotemic patients.
Journ. of Urology 1968, 99 (5), 662-69.
89. - LARIZZA P. et coll.
Experimentation chimique d'un nouveau diurétique : Furoséme.
Clin. Ther. 64 (29), 297.
90. - LASSITER W., MULLE M., GOTTSCHALK C.
Net transtubular movement of water and urea in saline diuresis.
Amer. J. Physiol. 1964, 206, 669.
91. - LEGRAIN M., VOURC'H G.
Physiologie rénale.
E.M.C. Anesthesiologie 36040 A.10.
92. - LEMPERT N., BOBA A., POWERS S.
Correction of the oliguric response to trauma with ten per cent mannitol.
S. Forum. 1961, 12, 90.
93. - LEVINSKY N.G., BERLINER R.W., PRESTON A.S.
The role of urea in the urine concentrating mechanism.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 741.

94. - LEVINSKY N.G.,
Non aldosterone influences on renal sodium transport.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966, 139, 295
95. - LILLENFIELD L., BRAUN W.
Redistribution of renal blood flow during mannitol administration.
Clin. Res. 1962, 10, 167.
96. - LILLEN O., SPITZER R.
The counter-current system and osmotic diuresis.
J. Urol. (Baltimore) 1964, 92, 9.
97. - LILLEN O., JONES S.G., MUELLER C.B.
The mechanism of mannitol diuresis.
Surg. Gynec. Obstet. 1963, 117, 221.
98. - LISSAC J., FILLASTRE J.P., VALLOIS J., RICHEL G.
Alcalinurie par diurèse au mannitol chez le chien à $PACO_2$ alvéolaire constante. II. Suppression momentanée par perfusion intra-veineuse de gluconate de calcium.
Rev. franç. Etud. clin. biol. 1966, 11, 281.
99. - LITWIN M., WALTER C., JACKSON N.
Experimental production of acute renal tubular necrosis.
Am. Surgery, 1960, 152, 1010.
100. - LOEWENSTERN J., BERANBAUM E.R., BALDWIN D.S., CHASIS H.
Renal hemodynamics during osmotic diuresis in man.
Clin. Rev. 1967, 15, 363.
101. - LUKE R.G.
Prevention and early management of acute renal failure.
Postgrad. Med. J., 1967, 43, 980-89.
102. - LUNGLMAYER G.
Recherche au microscope électronique de l'action du mannitol^f sur le rein de rat ischémique.
Urologia. Internat. 1967, 22 (5), 381-90
103. - MADSEN P.I.
The renal effect in vitro of different irrigating fluids used in trans-urethral surgery.
Invest. Urol. 1967, 5, 134-39.
104. - MALVIN R., WILDE W.
Washout of renal counter-current sodium gradient by osmotic diuresis.
Amer. J. Physiol. 1959, 197, 177.

105. - MANDELBAUM I., SHUMACKER H.B.
Effects of mannitol and L.M.W. dextran on renal vascular resistance during controlled renal blood flow.
Circulation. 1967, 36 suppl. 11, 180.
106. - MARXNAM T.N., DODSON V., ECKEBERG.D.L.
Peritoneal dialysis in quinine sulfate intoxication
J. Am. Med. Assoc. 1967, 202, 1102-1103.
107. - MAUGE Françoise
Traitement des Oligo-anuries post-abortum par la charge osmotique au mannitol : à propos de 23 cas.
Thèse Fac. Med. Paris, 1963, n° 552, 90.973. (Président, Pr. DEROT).
108. - MAZZE R.I.
Prevention of functional renal failure during anesthesia and surgery by sustained hydration and mannitol infusion.
Anesth. Anal. Curr. Res. 1967, 46, 61-68.
109. - MIYAZAKI Y.
Reduction of intracranial pressure with fructose mannitol solution.
J. Neurosurg. 1967, 26, 306-312.
110. - MOREL F., GUINNEBAULT M.
Les mécanismes de concentration et de dilution de l'urine.
J. Physiol. (Paris), 1961, 53, 75.
111. - MOREL F., DE ROUFFIGNAC C., LECHENE C.
Rôle physiologique du segment grêle des néphrons dans le mécanisme de concentration de l'urine.
In ; Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, 1968, Flammarion éd. Paris, 233.
112. - MUELLER C.B.
Use of solute diuresis in the prevention of acute renal failure.
Amer. J. of Surgery, 1967, 114, 695-700.
113. - MURPHY G., GAGNON J., TESCHAN P.
Renal hemodynamic effect of mannitol in normotension and hypotension.
Surg. Forum 1963, 14, 99.
114. - MURPHY G.P., PEARSON W.T., JOHNSON G.S.
The acute cardiovascular and renal hemodynamic consequences of osmotic diuresis.
Invest. Urol. 1964, 1, 394.
115. - MURPHY G.R., GAGNON J.A.
The alterations in glomerular filtration rate, osmolar and free water clearance during mannitol osmotic diuresis.
J. Urol. (Baltimore) 1964, 92, 17

116. - MUTH G.
La réponse diurétique au furosémide en présence d'une insuffisance rénale.
JAMA 1966, 195, 1066-69.
117. - MUTH R.G.
Propriétés diurétiques du furosémide dans les affections rénales.
Ann. Inter. Med. 1968, 69, 249-261.
118. - NAVAR G.I., GLUYTON A.C., LANGSTON J.B.,
Effects of alterations in plasma osmolality on renal blood flow autoregulation
Amer. J. Physiol. 1965, 211, 1387.
119. - NESBIT R.M., LERNY J.C., MEET-DERKS D.R., KENDALL A.R.
Acute renal failure : a rational of treatment and prevention.
J. of Urology 1962, 88, 331.
120. - NEWMAN E., BORDLEY Q., WINTERWITZ J.
Interrelation ship of glomerular filtration rate (mannitol clearance)
extra cellular fluid volume, surface area of body and plasma concentration
after suigle injection of mannitol.
Bull. of the Johns Hopkins Hospital. 1944, 75, 253.
121. - OBERMAN A.E.
Nonesc pulsive choroïdal hemorrhage following cataract extraction.
Amer. J. Ophtalm. 1967, 63, 1800-1801
122. - OWEN K., DESAUTELS R., WALTER C.
Experimental renal tubular necrosis : the effect of pitressin
S. Forum. 1953, 4, 45.
123. - PAGE L.B., REEM C.H.
Urinary concentrating mechanisms in dog.
Amer. J. Physiol. 1952, 171, 572.
124. - PAPENHEIMER J.R., KINTER W.B.
Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for
renal hemodynamics.
Amer. J. Physiol. 1956, 185, 377.
125. - PAOLAGGI F.M.
Détermination simultanée des clearances de l'acide p.amino.hippurique et
du mannitol en exploration rénale courante.
Press. Med. 1967, 75, 806
126. - PARRY W., SCHAEFFER J., MUELLER C.
Experimental studies of acute renal failure
I : Protective effect of mannitol
J. of Urology 1963, 89, 1

127. - PETTER C.
Lésions des extrémités provoquées chez le foetus du rat par des injections intra-veineuses de mannitol hypertonique à la mère.
C.R. Soc. Biol. 1967, 161, 1010-1014
128. - PINTER J.
Prevention of acute anurea with special regard to the administration of mannitol.
Urol. Int. 1966, 21, 54-60.
129. - PINTER J.
Experimental experiences in the prevention of acute renal failure.
Urol. Int. 1966, 21, 375-380.
130. POLLIOT L.
Le mannitol hypotenseur oculaire.
Am. Oculist (Paris, 1965, 198, 767-777
131. - PORTER G.A., SUTHERLAND D.W., Mc CORD C., STARR A.
Effect of mannitol hemodilution - perfusion on renal hemodynamics.
Clin. Res. 1967, 7, 447-456.
132. - RABELO A., BRADY M.P., LITWIN M.S., MOORI F.D.
Comparison of several osmotic diuresis in hydropenic-SOCA-Pitressin treated dogs.
J. Surg. Res. 1963, 3, 237.
133. -
134. - RABELO A., LITWIN M.S., BRADY M.P., MOORE F.D.
A comparaison of the effects of osmotic diuretic agents after acute hemorrhage in the dog.
Surg. Gyn. Obst. 1962, 115, 657.
135. - RANDALL R.E., SINGH R., STTER J.G.
Increased intracranial pressure from unsustained levels of plasma mannitol during hemodialysis
J. Lab. Clin. Med. 1967, 70, 129-137.
136. - RANDALL R.E.
Increased intracranial pressure from failure to sustain mannitol during hemodialysis.
Clin. Res. 1967, 15, 51.
137. - RICHEL G. et coll.
La thérapeutique médicamenteuse de l'hypertension artérielle peut-elle être utilisée chez les insuffisants rénaux ?
Press. Med. 1968, 76, 2103-2106.

138. - ROUTER G.
Traitement des hémorragies intra-oculaires traumatiques par le mannitol
Bull. Soc. Ophtal. Franç. 1966, 66, 455-464.
139. - SCHEDI H.P., BARTTER F.C.
An explanation for and experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 248.
140. - SCHELER et coll.
Sur l'utilisation du Furosémide dans les cas de fonction rénale réduite.
Med. Welt. 1965, 51, 2849-2859.
141. - SHAPIRA M.
Progrès récents dans le traitement de l'œdème cérébral.
Anesth. Anal. Rean. 1967, 24, 123-129.
142. - SIMMONS D., HARVEY R., HOSHIKO T.
Effects of sodium intake on sodium loss due to mannitol diuresis, an empirical test for renal sodium retaining activity.
Amer. J. of Physiol. 1954, 178, 182.
143. - SIMON N.M., DEL GRECO F., O'CONOR V.J.
Differential renal function studies during mannitol diuresis in hypertension.
Circulation 1966, 33, 789-795.
144. - SKEITH M.D., HEALEY L.A., CUTLER R.E.
Urate excretion during mannitol and glucose diuresis.
J. Lab. Clin. Med. 1967, 70, 213-220.
145. - SMITH H.W.
The kidney. Structure and function in health and disease. 1951. Oxford University Press., New York, 614.
146. - SMITH W.W., FINKELSTFIN N., SMITH H.W.
Renal excretion of hexitols (isorbitol, mannitol and dulcitol) and their derivatives and of endogenous creatinin like chromogen in dog and man.
J. Biol. Chem. 1940, 135, 231.
147. - SPENCER N.
Ion exchange chromatography of polyols
J. Chemist. 1967, 30, 566-571
148. - STAHL W.M.
Effect of mannitol on the kidney : changes in intrarenal hemodynamics.
New. Engl. J. Med. 1965. 272, 381

149. - STEINMETZ P.R., BANK N.
Effects of acute increases in the excretion of solute and water on renal acid excretions in man.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 1142.
150. - STOPELLI I.
Further data on the use of osmolar diuretics in the therapy of gestosis of the 3rd trimester. Results and considerations on the use of mannitol.
Attualita Ostet. Gynec., 1967, 12, 509-525.
151. - TAYLOR D.A., CHOVNICK S.D., PHILLIPS S.H.
The use of rapid sequence mannitol pyelography in the diagnosis of renovascular hypertension.
Radiology 1967, 83, 1095-1099.
152. - TAYLOR D.A.
Mannitol pyelography : a simplification of the drip infusion technic.
Radiology 1967, 88, 1117-1120.
153. - TCHOBRUTSKY G.
Physio-pathologie de l'insuffisance rénale
Cah. du Coll. de Méd. 1964, 5 (9)
154. - THURAU K., DEETJEN P., KRAMER K.
Hämodynamik des Nierenmarks. II.
Pflüger, Arch., gey. Physiol. 1960, 270, 270.
155. - THURAU K., DEETJEN P.
Die diurese bei arteriellen Drucksteigerungen : Redenkung der Haemodynamik des Nierenmarkes für die Harnkonzentrierung.
Pflüger, Arch. gey. Physiol. 1962, 274, 567.
156. - THURAU K.,
Autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate including data on tubular and peritubular capillary pressures and vessel wall tension.
Circulat. Res. 1961, 14 et 15, suppl. 1, 132.
157. - THURAU K., SCHNERMAN D.
Die Natriumkonzentration an den Maculadensa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat.
Klin. Wschr. 1965, 410, 413
158. - THURAU K.
Renal hemodynamics.
Amer. J. Med. 1964, 36, 698.
159. - THURAU K.
Influence of sodium concentration at macula densa/cells on tubular sodium load
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966, 139, 389.

160. - TODD W., MYER S.J., WEST E.S.
On the metabolism of sorbitol and mannitol
J. Biol. Chem. 1969, 127, 275
161. - TUNNER W.S., KISER W.S., MANN Ph.
Studies on the significance of decreased serum sodium levels following the clinical use of mannitol.
J. Urol. (Baltimore) 1965, 94, 470.
162. - ULLRICH K..J.B., GOTTSCHALK C.W., LASSITER W.E., MYLLE M.
Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney.
Amer. J. Physiol. 1963. 204, 527.
163. - VINOD KUMAR M.D., AHUJA M.M.S.
Value of Furosemide as a diuretic in azotoemia
J. Indian M.A. 1967, 48, 202-205
164. - VORBUGER C.
L'action aiguë du diurétique Furosémide sur le filtrat glomérulaire, l'hémodynamique rénale, l'élimination d'eau, de sodium, de chlorure et de potassium et sur la consommation d'oxygène des reins.
Klin. Wochenschr. 1964, 42, 833-839.
165. - WEISS-ZIELEZINSKAK
Functionnal tests and morphological examination of the kidney in dogs during intraveinuous infusion of hypertonic glucose and mannitol solutions
Acta Physiol. Pol. 1967, 18, 314-323
166. - WESSON L.G. Jr., ANSLOW W.P., BOLOMEY L.G., LADD M.
Effect of sustained expansion of extracellular fluid volume upon filtration rate, renal plasma flow and electrolyte and water excretion in the dog.
Amer. J. Physiol. 1950, 162, 667.
167. - WILLIAMS T., HOLLANDER W., STRAUSS M., Mac LEAN R.
Mechanism of increased renal sodium excretion following mannitol infusion in man.
J. Clin. Invest. 1955, 34, 595.
168. - WILSON D.R.
a) Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. 3 micropuncture study of the effects of mannitol and isotonic saline in individual nephron function.
Nephron 1967, 4, 337-355
b) Correspondance, mannitol augmentation of I^{131} uptake in the treatment of thyroid carcinoma
Met. Clin. Exp. 1967, 16, 676-677.

169. - WINDHAGER E.E., GILBISCH G.
Micropuncture study of renal tubular of sodium chloride in the rat.
Amer. J. Physiol. 1961, 200, 581
170. - WINDHAGER E.E., WHITTEMBURY D.E., OKEN H.J., SOLOMON A.K.
Single proximal tubules of the necturus kidney. III. Dependences of H_2O
movement on NaCl concentration.
Amer. J. Physiol. 1959, 197, 313
171. - WIRZ H., HARTIGAY B., KUHN W.
Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta. 1951, 9, 196.
172. - ZAK G.A., BRUN C., SMITH H.W.
The mechanism of formation of osmotically concentrated urine during anti-diuretic state.
J. Clin. Invest. 1951, 33, 1064.
173. - ZERAHN K.
Oxygen consumption and active sodium transport in the isolated and short circuited frog skin.
Acta Physiol. scand. 1956, 36, 300.

